

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680050689.2

[51] Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 1 月 28 日

[11] 公开号 CN 101356171A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.11.15

[21] 申请号 200680050689.2

[30] 优先权

[32] 2005.11.15 [33] US [31] 60/736,289

[32] 2006. 6. 28 [33] US [31] 60/817,019

[86] 国际申请 PCT/US2006/044431 2006.11.15

[87] 国际公布 WO2007/059257 英 2007.5.24

[85] 进入国家阶段日期 2008.7.8

[71] 申请人 阿雷生物药品公司

地址 美国科罗拉多

[72] 发明人 约瑟夫·P·雷西卡托斯

弗雷德里克·P·玛尔穆萨特尔

赵 千 朱莉·玛丽·格雷斯基克

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 刘 慧 杨 青

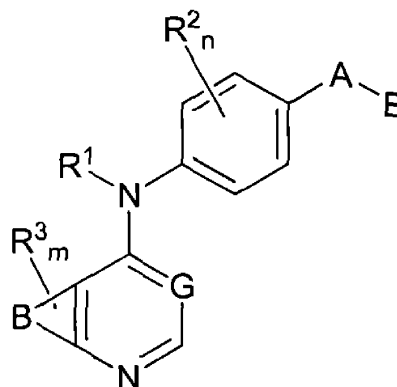
权利要求书 23 页 说明书 154 页

[54] 发明名称

作为 ERBBI 型受体酪氨酸激酶抑制剂用于治疗增殖性疾病的 N4 - 苯基 - 喹唑啉 - 4 - 胺衍生物和相关化合物

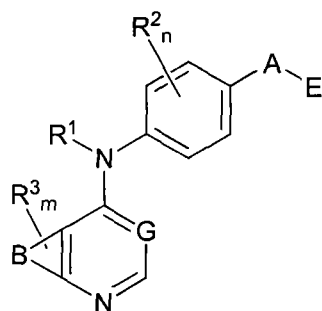
[57] 摘要

本发明提供式 I 的化合物, 其中 B、G、A、E、R¹、R²、R³、m 和 n 如本文中定义的, 其可用作 I 型受体酪氨酸激酶抑制剂, 并且提供了其在使用治疗哺乳动物的过度增殖性疾病中的使用方法。



I

1. 式 I 的化合物



I

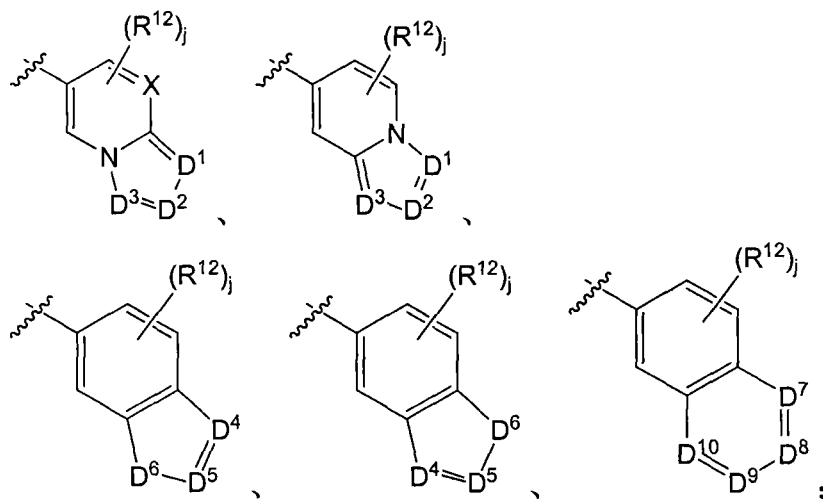
或其可药用的盐，其中：

A 为 O、C(=O)、S、SO 或 SO₂；

G 为 N 或 C-CN；

B 表示耦合的 6 元芳基环或 5-6 元杂芳基环；

E 为



X 为 N 或 CH；

D¹、D² 和 D³ 独立地为 N 或 CR¹⁹；D⁴ 和 D⁵ 独立地为 N 或 CR¹⁹，和 D⁶ 为 O、S、或 NR²⁰，其中 D⁴ 和 D⁵ 中的至少一个不是 CR¹⁹；D⁷、D⁸、D⁹ 和 D¹⁰ 独立地为 N 或 CR¹⁹，其中 D⁷、D⁸、D⁹ 和 D¹⁰ 中的至少一个为 N；

R¹ 为 H 或烷基；

每个 R² 独立地为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代

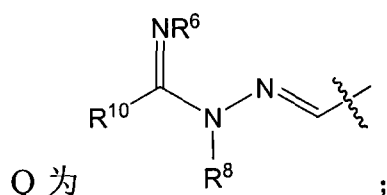
甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-SR^{18}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{14}C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{18}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^5C(O)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{14}$ 、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、环烷基烷基、 $-S(O)_p(\text{烷基})$ 、 $-S(O)_p(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -杂芳基、 $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q$ -杂芳基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -杂环基或 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基部分任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^{13}SO_2R^{18}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(NCN)NR^{15}R^{13}$ 、 $-OR^{15}$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基，并且其中所述芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基环可进一步被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、 $NR^{15}R^{13}$ 和 OR^{15} ；

每个 R^3 独立地为 Q、Z、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟代甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}OR^{16}$ 、 $NR^{15}C(=O)OR^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、 SO_2R^{15} 、 $C(=O)R^{15}$ 、 $C(=O)OR^{15}$ 、 $OC(=O)R^{15}$ 、 $C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}C(=NCN)NR^{16}R^{17}$ 、或 $NR^{15}C(=NCN)R^{16}$ ，

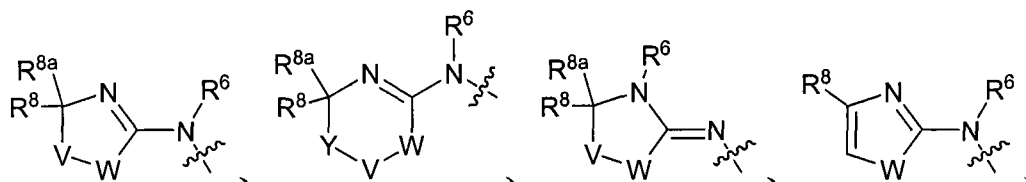
其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷

基、杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟代甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{OR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、 SO_2R^{15} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{NCN})\text{R}^{16}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})\text{NR}^a\text{R}^b$ 和 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OR}^a$;

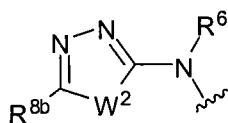
或者 R^3 为 5-6 元杂环，包含 1 到 4 个选自 N、O、S、SO 和 SO_2 的杂原子：并且被 $-\text{M}^1\text{-M}^2\text{-M}^3\text{-M}^4$ 或 $-\text{M}^1\text{-M}^5$ 取代，其中 M^1 为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，其中任选地， CH_2 被 $\text{C}(=\text{O})$ 基团代替； M^2 为 NR^e 或 CR^eR^f ； M^3 为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基； M^4 为 CN 、 $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^f$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 COR^gR^h 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^f$ 、或 CO_2R^f ，和 M^5 为 NR^gR^h ，其中 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，或 R^g 和 R^h 与它们连接的氮原子一起形成任选地包含 1 个或 2 个选自 N、O、S、SO 和 SO_2 的另外的杂原子的 5 元或 6 元环，其中存在的任何环氮原子任选地被 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基取代并且该环可任选地具有一个或两个氧代或硫代取代基；



Z 选自：



和



及其互变异构体；

W 和 V 独立地为 O、 NR^6 、S、SO、 SO_2 、 CR^7R^8 、 CR^8R^9 或 $\text{C}=\text{O}$;

W^2 为 O 或 S;

Y 为 S、SO、 SO_2 、 CR^7CR^8 、或 CR^8R^9 、

条件是, 当 W 为 O、 NR^6 、S、SO、或 SO_2 时, 则 V 为 CR^8R^9 ,
和

当 V 为 O、 NR^6 、S、SO、或 SO_2 时, 则 W 和 Y 各自为 CR^8R^9 ;

R^{8b} 为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

每个 R^6 、 R^8 、 R^{8a} 和 R^9 独立地为氢、三氟甲基、烷基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、或杂环基烷基, 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: 氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 SR^{15} 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 SO_2R^{15} 、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基,

或者 R^8 和 R^{8a} 与它们连接的原子一起形成 3-6 元碳环;

R^7 为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基烷基、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、或 SR^{15} , 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: 氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三

氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 SR^{15} 、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

R^{10} 为氢、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基烷基、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、或 $-\text{OR}^{15}$ ，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 SR^{15} 、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R^6 和 R^8 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的杂环基环，所述杂环基环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中所述碳环和杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 SR^{15} 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R^7 和 R^8 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的环烷基或杂环基环，所述的环烷基或杂环基环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中所述碳环和杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧

代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 SR^{15} 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R^8 和 R^9 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的环烷基或杂环基环，所述的环烷基或杂环基环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中所述碳环和杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 SR^{15} 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R^6 和 R^{10} 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的杂环基环，所述杂环基环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中所述杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 SR^{15} 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R^8 和 R^{10} 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的杂环基环，所述杂环基环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中所述杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 SR^{15} 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

每个 R^{12} 独立地为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-SR^{18}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{14}C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{15}-NR^{14}SO_2R^{18}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{14}$ 、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、环烷基烷基、 $-S(O)_p(\text{烷基})$ 、 $-S(O)_p(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -杂芳基、 $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q$ -杂芳基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -杂环基或 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基部分任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^{13}SO_2R^{18}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(NCN)NR^{15}R^{13}$ 、 $-OR^{15}$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基，并且其中所述芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基环可进一步被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、 $NR^{15}R^{13}$ 和 OR^{15} ；

R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢或烷基，或

R^{13} 和 R^{14} 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基、或饱和或部分不饱和的杂环基环，其中所述烷基、环烷基和杂环基部分任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $NR^aCO_2R^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $SO_2NR^aR^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 $S-S-R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(=O)R^b$ 、和

$\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$;

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地为 H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、或杂环基烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基、卤素、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 S-S-R^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、和 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OR}^a$;

或者 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 中的任何两个与它们连接的原子一起形成杂环，所述杂环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中所述杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^a 、 NR^aR^b 、 SR^a 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基、

或者 R^{13} 和 R^{15} 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基或饱和或部分不饱和的杂环基环，其中所述烷基、环烷基和杂环基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 S-S-R^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、和 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$;

R^{18} 为 CF_3 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、

芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、或杂环基烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基、卤素、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 S-S-R^a 、 C(=O)R^a 、 C(=O)OR^a 、 OC(=O)R^a 、 $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^b\text{R}^c$ 、

或者 R^{15} 和 R^{18} 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基或饱和或部分不饱和的杂环基环，其中所述烷基、环烷基和杂环基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 S-S-R^a 、 C(=O)R^a 、 C(=O)OR^a 、 OC(=O)R^a 、 $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$ 、和 $\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^b\text{R}^c$ ；

每个 R^{19} 独立地为 H、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{SR}^{18}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C(O)R}^{15}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C(O)OR}^{18}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{15}-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C(O)R}^{15}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C(NCN)NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、环烷基烷基、 $-\text{S(O)}_p(\text{烷基})$ 、 $-\text{S(O)}_p(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、杂环基烷基、 $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -芳基、 $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -芳基、 $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂芳基、 $-\text{NR}^{13}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂芳基、 $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂环基或 $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基部分任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C(O)R}^{15}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{15}$ 、

-OC(O)R¹⁵、-NR¹³C(O)OR¹⁸、-NR¹³C(O)R¹⁵、-C(O)NR¹⁵R¹³、-NR¹⁵R¹³、-NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³、-NR¹⁴C(NCN)NR¹⁵R¹³、OR¹⁵、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基，并且其中所述芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基环可进一步被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、NR¹⁵R¹³和 OR¹⁵；

每个 R²⁰ 独立地为 C₁-C₄ 烷基、饱和或部分不饱和的环烷基、三氟甲基、二氟甲基、或氟代甲基；

R^a、R^b 和 R^c 独立地为 H、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、或杂芳基、

或者 NR^aR^b 形成 5-6 元杂环，其具有 1-2 个环氮原子并且任选地被(C₁-C₃ 烷基)取代、

或者 NR^bR^c 形成 5-6 元杂环，其具有 1-2 个环氮原子；

j 为 0、1、2 或 3；

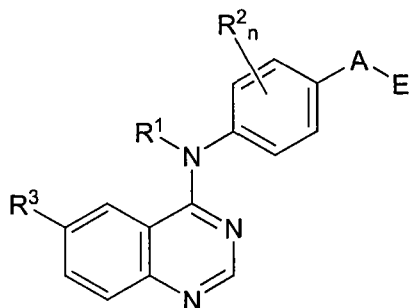
m 为 1、2、3、或 4；

n 为 0、1、2、3、或 4；

q 为 0、1、2、3、4、或 5；和

p 为 0、1 或 2；

其中当所述式 I 的化合物由下式表示：



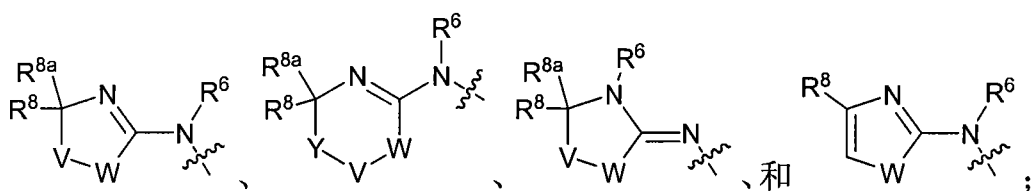
并且 R³ 不同于 Q 或 Z 时，则 E 不是苯并呋喃基、吲哚基、喹唑啉基、喹啉基、或异喹啉基环。

2. 权利要求 1 的化合物，其中：

每个 R^3 独立地为 Q、Z、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟代甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}OR^{16}$ 、 $NR^{15}C(=O)OR^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、 SO_2R^{15} 、 $C(=O)R^{15}$ 、 $C(=O)OR^{15}$ 、 $OC(=O)R^{15}$ 、 $C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}C(=NCN)NR^{16}R^{17}$ 、或 $NR^{15}C(=NCN)R^{16}$ 、

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟代甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}OR^{16}$ 、 $NR^{15}C(=O)OR^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、 SO_2R^{15} 、 $C(=O)R^{15}$ 、 $C(=O)OR^{15}$ 、 $OC(=O)R^{15}$ 、 $C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}C(=NCN)NR^{16}R^{17}$ 、和 $NR^{15}C(=NCN)R^{16}$ ；

Z 选自：



每个 R^6 、 R^8 、 R^{8a} 和 R^9 独立地为氢、三氟甲基、烷基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、或杂环基烷基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 SR^{15} 、 $S(=O)R^{15}$ 、 SO_2R^{15} 、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲

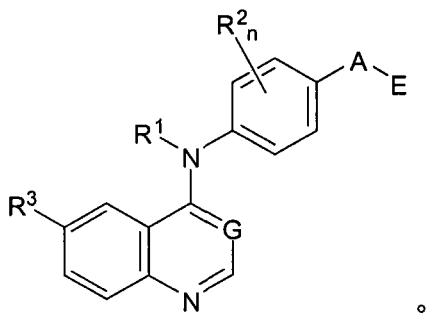
氧基、叠氮基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地为 H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、或杂环基烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基、卤素、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $NR^aCO_2R^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $SO_2NR^aR^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 $S-S-R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(=O)R^b$ 、和 $NR^aC(=O)NR^bR^c$ ；和

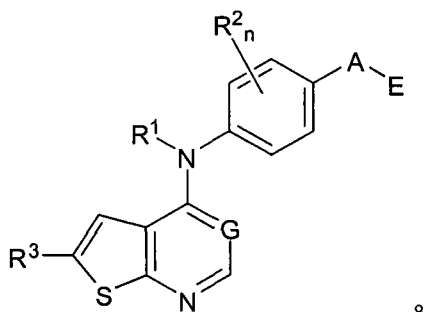
R^a 、 R^b 和 R^c 独立地为 H、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、或杂芳基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 G 为 N 并且 A 为 O 或 S。

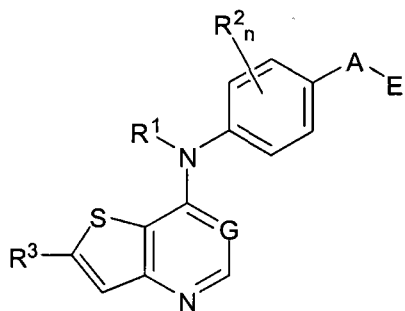
4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，由下式表示：



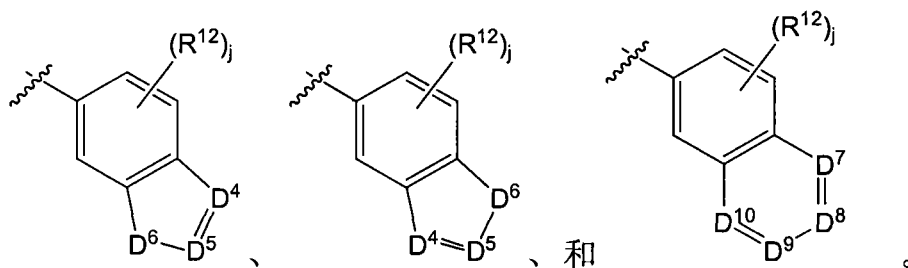
5. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，由下式表示：



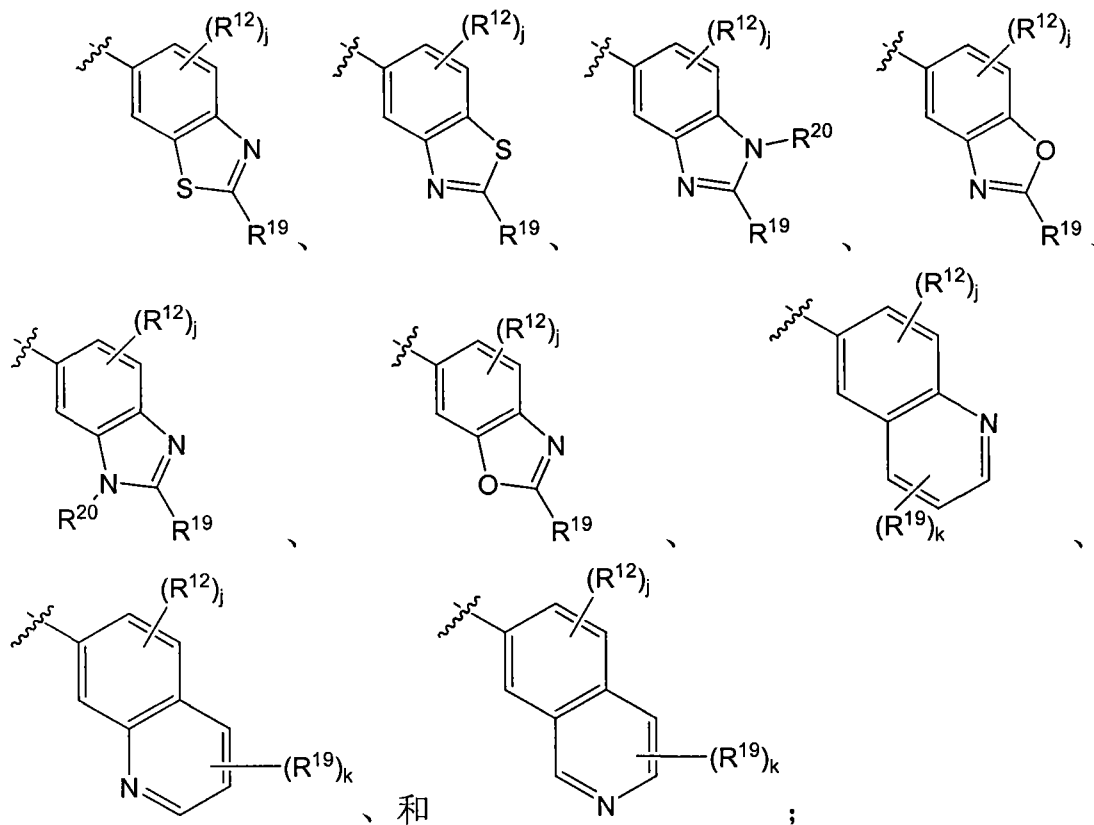
6. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，由下式表示：



7. 权利要求 1-6 中任一项的化合物，其中 E 选自：

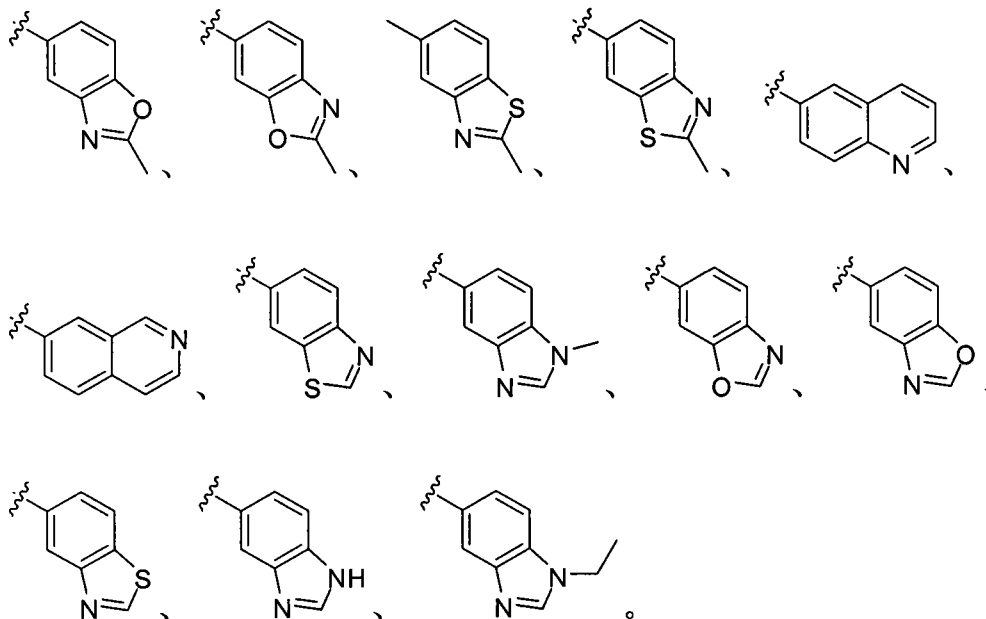


8. 权利要求 7 的化合物，其中 E 选自以下结构：

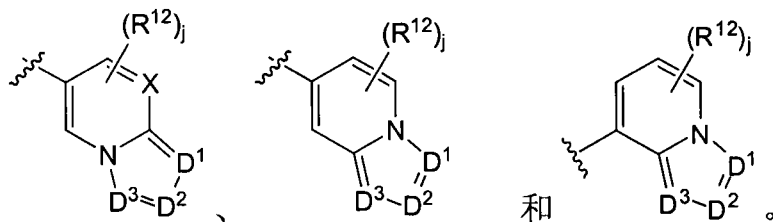


其中 k 为 0、1、2、或 3。

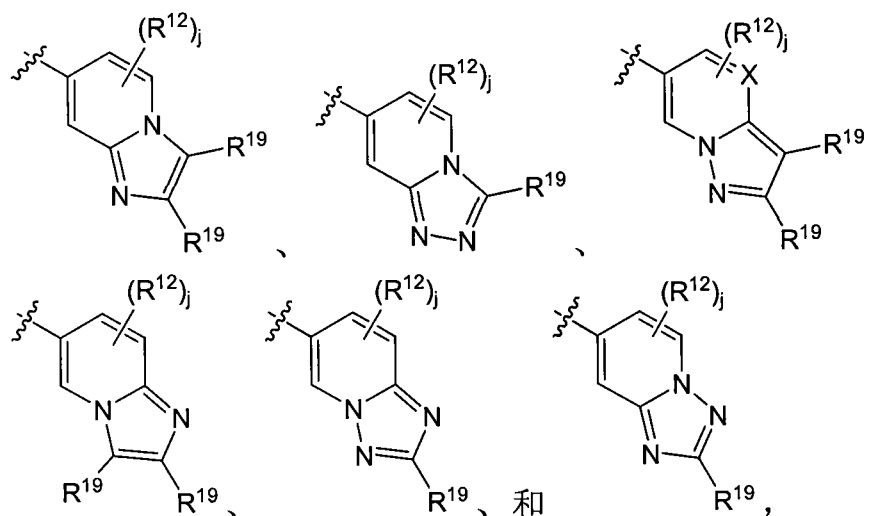
9. 权利要求 8 的化合物, 其中 E 选自以下结构:



10. 权利要求 1-6 中任一项的化合物, 其中 E 选自:

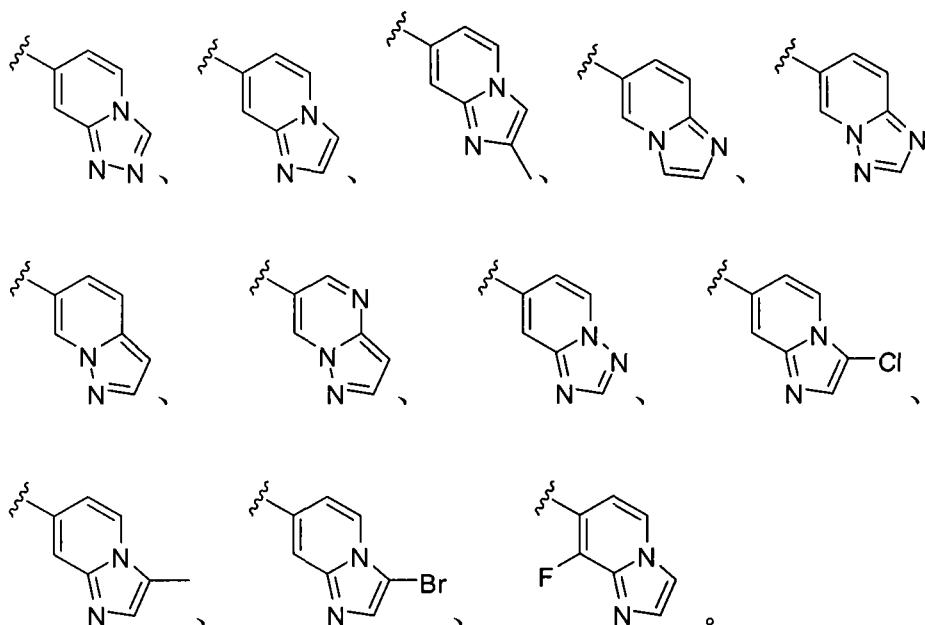


11. 权利要求 10 的化合物, 其中 E 选自以下结构:



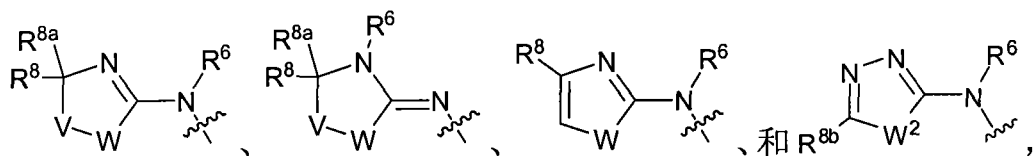
其中每个 R^{12} 基团和每个 R^{19} 基团为彼此独立的。

12. 权利要求 11 的化合物，其中 E 选自：



13. 权利要求 1-12 中任一项的化合物，其中 m 为 1 并且 R^3 为 Z。

14. 权利要求 13 的化合物，其中 Z 选自



其中

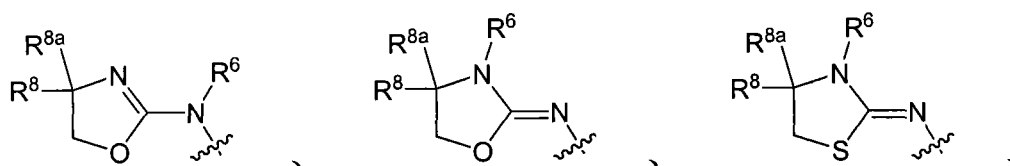
W 为 O 或 S；

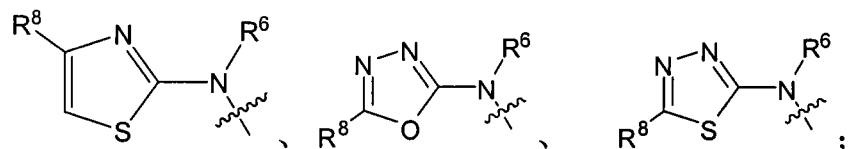
W^2 为 O 或 S；和

V 为 CR^8R^9 。

15. 权利要求 14 的化合物，其中：

Z 选自以下结构：



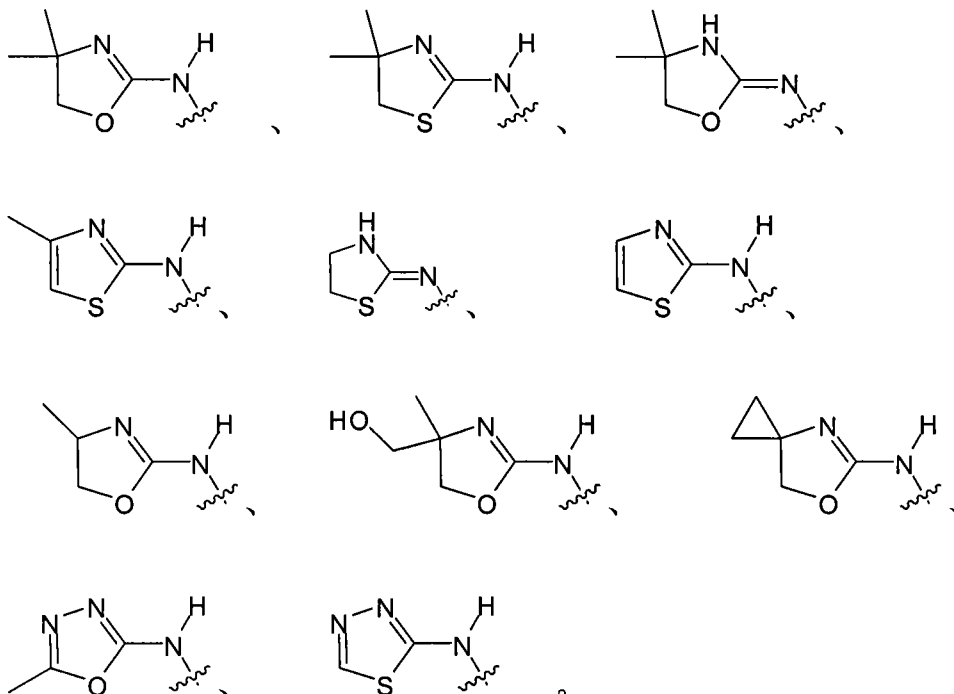


R^6 为 H 或 C_1 - C_6 烷基；和

R^8 和 R^{8a} 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基，其任选地被 OR^a 取代，其中 R^a 为 H 或 C_1 - C_6 烷基，

或者 R^8 和 R^{8a} 与它们连接的原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基环。

16. 权利要求 15 的化合物，其中 m 为 1 和 R^3 选自以下结构：



17. 权利要求 1-12 中任一项的化合物，其中 m 为 1 并且 R^3 为 OR^{15} 。

18. 权利要求 17 的化合物，其中 R^{15} 为

(i)H；

(ii) C_3 - C_6 环烷基，其任选地被取代 OR^a ；

(iii)环烷基烷基；

(iv) C_1 - C_6 烷基，其任选地被一个或两个独立地选自以下的基团取代： $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、

$-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、和 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$;

(v) 5-6 元杂环, 其具有选自 N 和 O 的杂环原子并且任选地被 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、或 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OR}^a$ 取代;

(vi) 杂环基烷基, 其中所述杂环部分为 5-6 元环, 该 5-6 元环具有 1 或 2 个独立地选自 N 和 O 的环杂原子并且任选地被 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、卤素、 OR^a 或氧代取代;

(vii) 5-6 元杂芳基环, 其具有 1 到 3 个环氮原子并且任选地被 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或卤素取代; 或

(viii) 杂芳基烷基, 其中所述杂芳基部分为 5-6 元环, 该 5-6 元环具有 1-2 个环氮原子并且任选地被 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代。

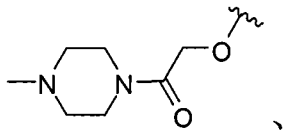
19. 权利要求 19 的化合物, 其中 R^3 为:

(i) OH;

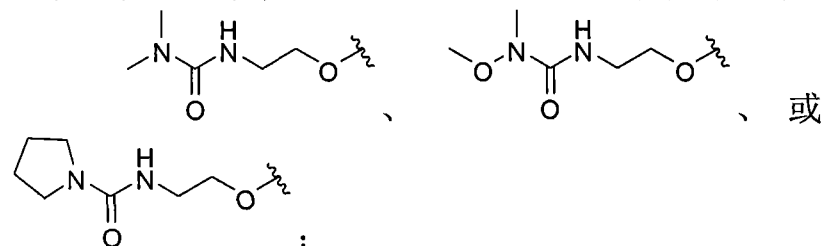
(ii) 环戊烷氧基、2-羟基环戊氧基、或环甲烷氧基;

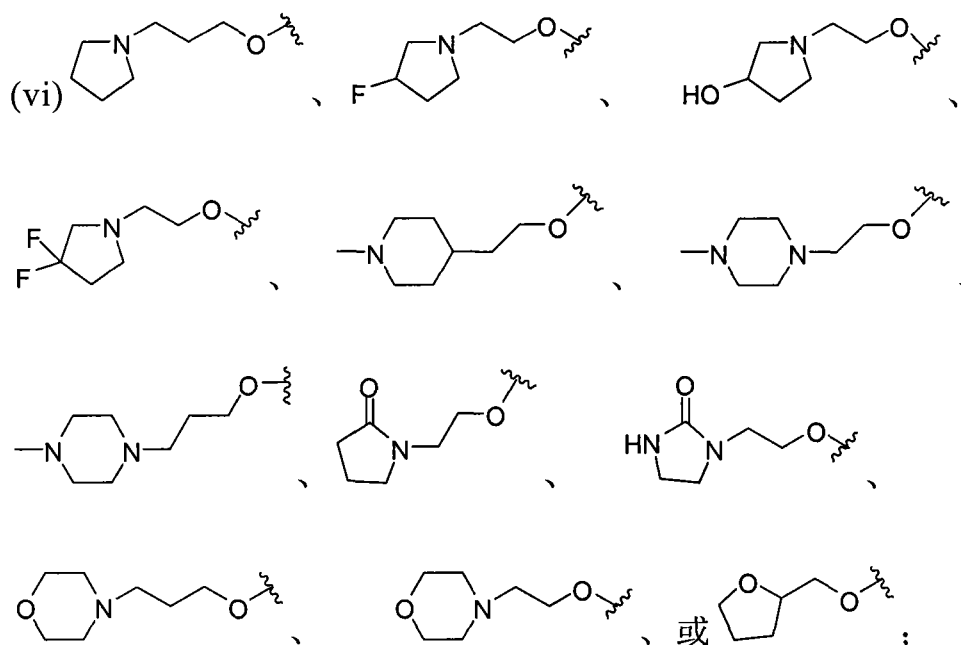
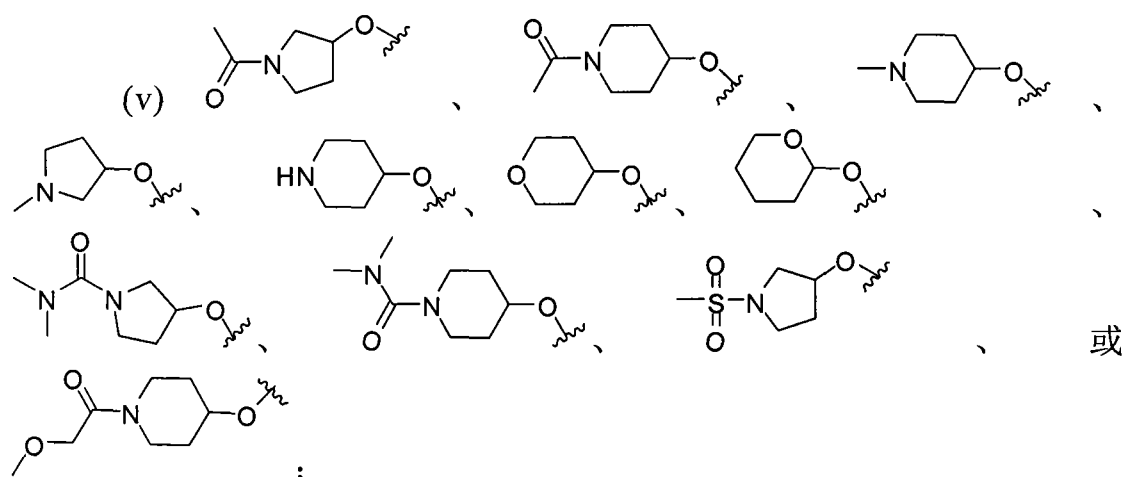
(iii) 1-环丙基甲氧基;

(iv) $\text{CH}_3\text{O-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-}$ 、 $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O-}$ 、 $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{O-}$ 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O-}$ 、 $\text{HOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{O-}$ 、 $(\text{PhCH}_2\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ 、 $(\text{PhCH}_2)\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O-}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、

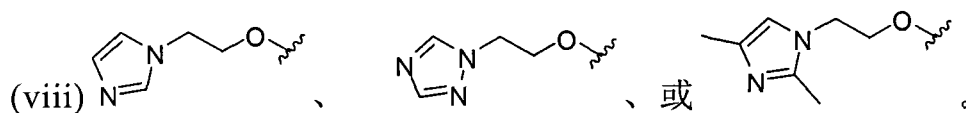


$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、





(vii) 2-甲基吡啶-4-基氧基、2-氯吡啶-4-基氧基、或 2-甲基吡啶-4-基氧基；或



20. 权利要求 19 的化合物, 其中 m 为 1 并且 R³ 为:

(i) 5 元杂环，其具有环氮原子并且任选地具有选自 N 和 O 的第二杂原子，其中所述杂环任选地被一个或两个独立地选自以下的基团

取代： C_1-C_6 烷基、氧代和 $(CH_2)_{1-2}NR^aR^b$ ；

(ii)5-6 元杂芳基环，其具有 1-3 氮原子，其中所述杂芳基通过环氮原子与 B 环连接；

(iii)- $NR^{15}C(O)R^{16}$ ，其中 R^{15} 为 H 或甲基和 R^{16} 选自：

(a) C_2-C_6 烯基，其任选地被 NR^aR^b 取代；

(b)5-6 元杂环，其任选地被 C_1-C_6 烷基取代；和

(c) C_1-C_6 烷基，其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代： C_1-C_6 烷基或 OR^a ；

(iv)- $C(=O)NR^{15}R^{16}$ ，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基，或 R^{15} 和 R^{16} 与它们连接的原子一起形成任选地具有选自 N 和 O 的第二杂原子并且任选地被 C_1-C_6 烷基取代的 6 元杂环；

(v) SO_2R^{15} ，其中 R^{15} 为 C_1-C_6 烷基或苯基，其任选地被 C_1-C_6 烷基取代；

(vi) SOR^{15} ，其中 R^{15} 为 C_1-C_6 烷基；

(vii) SR^{15} ，其中 R^{15} 为 C_1-C_6 烷基；

(viii)卤素；

(ix) R^3 为 $-CO_2R^{15}$ ，其中 R^{15} 为具有一个或两个环氮原子并且任选地被 C_1-C_6 烷基取代的 6 元杂环；

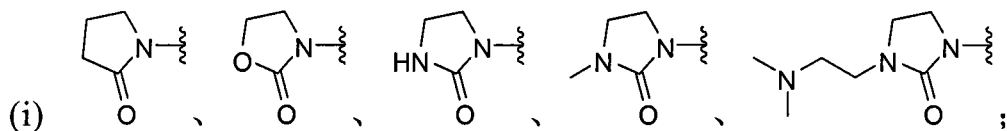
(x) C_1-C_6 烷基，其任选地被 OR^{15} 取代，其中 R^{15} 为 H 或 C_1-C_6 烷基；

(xi) C_3-C_6 炔基，其任选地被 OR^{15} 、 $NR^{15}C(O)CH_2OR^a$ 或具有独立地选自 N、O、和 SO_2 的一个或两个环杂原子的 6 元杂环取代，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基，和 R^a 为 C_1-C_6 烷基；

(xii)- $NR^{15}C(O)NR^{16}R^{17}$ ，其中 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基，或 R^{16} 和 R^{17} 与它们连接的氮原子一起形成任选地具有选自 N 和 O 的第二杂原子并且任选地被 C_1-C_6 烷基取代的 5-6 元杂环；或

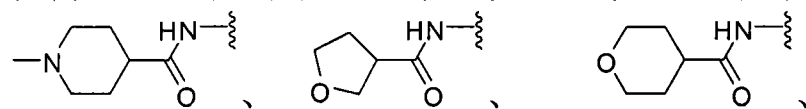
(xiii)杂环基烷基，其中所述杂环基部分为具有环氮原子并且任选地具有选自 N 和 SO_2 的第二杂原子的 6 元环；

21. 权利要求的化合物 20，其中 R^3 为：



(ii) 1H-吡唑-1-基;

(iii) (CH₂=CH)-C(O)NH-、(CH₃)₂NCH₂(CH=CH)C(O)NH-、



CH₃C(O)NH- 、 (CH₃)₂C(O)NH- 、 CH₃CH₂C(O)N(CH₃)- 、
CH₃OCH₂C(O)NH- 、 CH₃OCH₂C(O)N(CH₃)- 、
CH₃CH(OCH₃)C(O)NH- 、 CH₃OCH₂CH₂C(O)NH- 、
CH₃OCH(CH₃)C(O)NH-、CH₃OCH₂CH(CH₃)C(O)NH-;

(iv) (CH₃)₂NC(O)-、(4-吗啉基)C(O)-、或(1-甲基哌嗪-4-基)C(O)-;

(v) 4-甲基苯磺酸酯、乙磺酸酯;

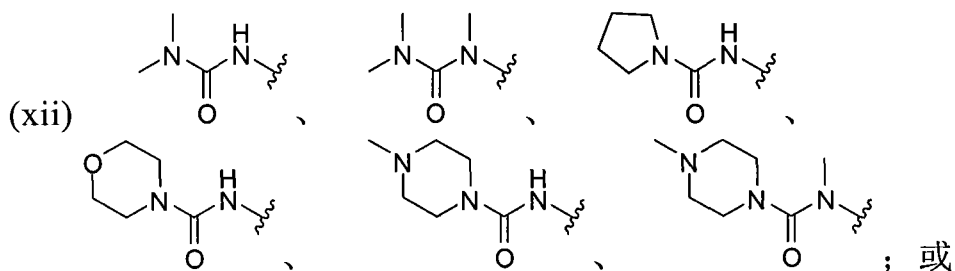
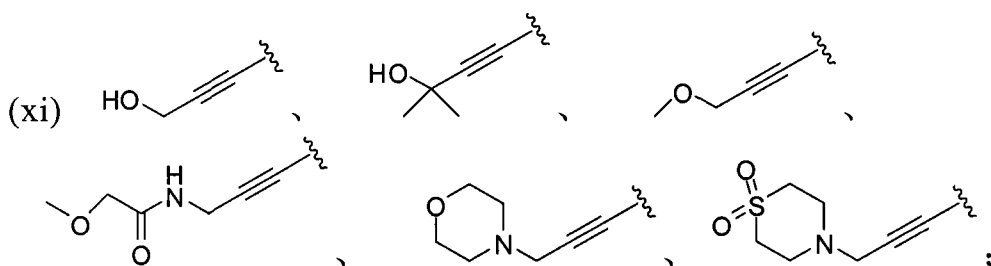
(vi) 乙基亚磺酰基;

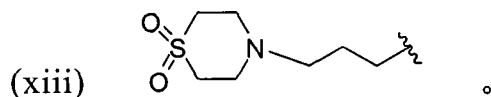
(vii) EtS-;

(viii) Br-;

(ix) (1-甲基哌嗪-4-基)CO₂-;

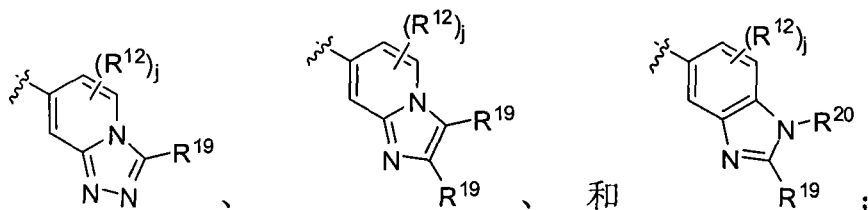
(x) HO(CH₂)₃-或 CH₃O(CH₂)₃-;





22. 权利要求 1-21 中任一项的化合物，其中：

E 选自：



R^{12} 为卤素；

j 为 0 或 1；

R^{19} 为 H、 C_1 - C_6 烷基、或卤素；和

R^{20} 为 H；

条件是式 I 的 R^3 不是 $NR^{15}C(=O)(CH=CH)R^{16a}$ ，其中 R^{16a} 为 H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、或杂环基烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基、卤素、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $NR^aCO_2R^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $SO_2NR^aR^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 $S-S-R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(=O)R^b$ 、 $NR^aC(=O)NR^bR^c$ 、 $OC(=O)NR^aR^b$ 、和 $C(=O)CH_2OR^a$ 。

23. 组合物，其包括权利要求 1-22 中任一项的化合物和可药用的载体。

24. 如权利要求 1 所述的并且在实施例 1-281 中任一实施例中提及

的式 I 的化合物或其可药用的盐。

25. 组合物，其包括权利要求 1-22 中任一项的化合物和可药用的稀释剂或载体。

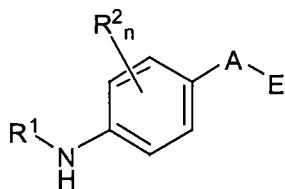
26. 治疗哺乳动物的增殖性疾病的方法，包括对所述哺乳动物给予治疗有效量的权利要求 1-22 中任一项的化合物。

27. 权利要求 1-22 中任一项的式 I 的化合物在生产用于治疗哺乳动物的增殖性疾病的药物中的用途。

28. 权利要求 1-22 中任一项的式 I 的化合物，其用于治疗用途。

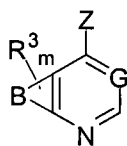
29. 制备权利要求 1 的式 I 的化合物的方法，包括：

(a)使式(F1)的化合物



(F1)

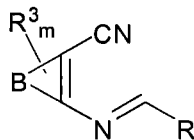
与式(F2)的化合物反应



(F2)

其中 Z 表示离去原子或离去基团；或

(b)对于其中 G 为 N 的式 I 的化合物，使式(F3)的化合物



(F3)

其中 R 表示叔氨基基团，例如二(1-6C)烷基氨基，例如二甲基氨

基，

与式(F1)的化合物反应；如有必要，随后将式 I 的化合物转化为具有不同的 R^3 基团的其它的式 I 的化合物。

作为 ERBB I 型受体酪氨酸激酶抑制剂用于
治疗增殖性疾病的 N4-苯基-喹唑啉-4-胺衍生物和相关化合物

相关申请的交叉引用

本申请要求 2005 年 11 月 15 提交的美国临时专利申请 60/736,289 和 2006 年 6 月 28 日提交的美国临时专利申请 60/817,019 的优先权，其每个都被全文并入本文作为参考。

发明背景

发明领域

本发明涉及 I 型受体酪氨酸激酶和相关激酶的新颖的抑制剂，包含该抑制剂的药物组合物和制备这些抑制剂的方法。所述抑制剂可用于治疗哺乳动物并且特别是人类的增殖性疾病，例如癌症和炎症。

背景技术

I 型受体酪氨酸激酶家族包括四种紧密相关的受体：EGFR(ErbB1 或 HER1)、ErbB2(HER2)、ErbB3(HER)、和 ErbB4(HER4)(在 Riese 和 Stern 的 *Bioessays*(1998)20: 1-48 ; Olayioye 等人的 *EMBO Journal*(2000)19: 3159-3167 ; 和 Schlessinger 的 *Cell*, (2002)110: 669-672 中综述)。这些是包含细胞外配体结合区和细胞内信号结构域的单次跨膜糖蛋白受体。另外，除了 ErbB3(其激酶结构域没有表现出酶活性)之外，所有的受体包含细胞内活性酪氨酸激酶结构域。在活化时，这些受体传递胞外信号通过细胞溶质到细胞核。活化过程由配体通过多种不同激素中的一种结合于受体的细胞外结构域引发。在配体结合时，诱导产生同型或异型的二聚化，其引起酪氨酸激酶结构域的活化和细胞内信号结构域上的酪氨酸的磷酸化。因为还没有描述过已知的 ErbB2 配体并且 ErbB3 缺乏活性激酶结构域，这些受体必须进行异型二聚化以引发应答。然后磷酸酪氨酸募集必要的辅因子以引发几

种不同的信号级联放大, 包括 ras/raf/MEK/MAPK 和 PI3K/AKT 通道。引发的精确信号取决于存在什么配体, 因为对于不同通道的活化, 细胞内信号结构域不同。这些信号通道通过抑制细胞程序死亡引起细胞增殖和细胞存活。

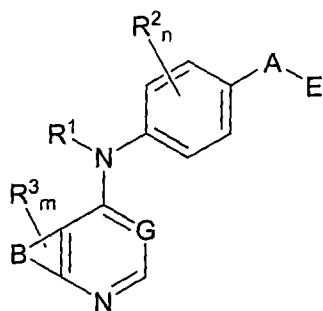
一些研究者已经证明 EGFR 和 ErbB2 在癌症进展中的作用(在 Salomon 等人的 Crit. Rev. Oncol. Hematol.(1995)19: 183-232; Klapper 等人的 Adv. Cancer Res.(2000)77,25-79; 和 Hynes 和 Stern 的 Biochim. Biophys. Acta(1994)1198: 165-184 中综述)。头、颈和肺的鳞癌表达高水平的 EGFR。此外, 已经在神经胶质瘤、乳癌和肺癌中发现了结构活性的(constitutively active)EGFR。在全部乳癌的约 30%中发生 ErbB2 过量表达。其还与其它人类癌症如结肠、卵巢、膀胱、胃、食管、肺、子宫和前列腺的癌症有关。ErbB2 过量表达还与人类癌症中的较差预后有关, 包括转移、和早期复发。

I 型酪氨酸激酶受体家族已经成为抗癌研究的活跃领域(在 Mendelsohn 和 Baselga, Oncogene(2000)19: 6550-6565; 和 Normanno 等人, Endocrine-Related Cancer, (2003)10: 1-21 中综述)。例如, 美国专利 6,828,320 公开了某些取代的喹啉类和喹唑啉类化合物作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂。

EGFR 和 ErbB2 信号通道的几种抑制剂已经在癌症治疗中表现出临床有效性。赫赛汀®(HERCEPTIN®), 抗 ErbB2 单克隆抗体的人源化形式, 在 1998 年在美国被批准用于乳癌。艾瑞莎®(IRESSA®)和它赛瓦®(TARCEVA®)为可在市场上买到的小分子 EGFR 抑制剂。另外, 靶向中断 I 型酪氨酸激酶受体信号通道的几种其它的抗体和小分子处于临床和临床前开发中。例如, 可得到针对 EGFR 的人-鼠嵌合单克隆抗体爱必妥®(ERBITUX®), 用于治疗伊立替康难治疗的结直肠癌。

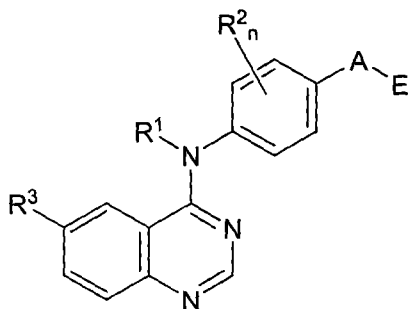
发明内容

本发明提供抑制 I 型受体酪氨酸激酶的化合物。这种化合物可用作治疗剂，用于可通过抑制 I 型受体酪氨酸激酶治疗的疾病。它们还可以作为丝氨酸、苏氨酸的抑制剂，和双重特异性激酶抑制剂。通常，本发明涉及式 I 的化合物



I

及其溶剂合物、代谢物、和可药用的盐和前体药物，其中 B、G、A、E、R¹、R²、R³、m 和 n 如本文中定义的，其中当所述式 I 的化合物由下式表示：



并且 R³ 不同于 Q 或 Z，其中 Q 和 Z 如本文中定义时，则 E 不是苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、喹啉基、或异喹啉基环。

在另一个方面中，本发明提供治疗由 I 型受体酪氨酸激酶介导的疾病或医学病况的方法，所述方法包括对温血动物给予有效量的式 I 的化合物、或其代谢物、溶剂合物、或可药用的盐或前体药物。

在另一个方面中，本发明提供抑制 I 型受体激酶产生的方法，所述方法包括对温血动物给予有效量的式 I 的化合物、或其代谢物、溶剂合物、或可药用的盐或前体药物。

在另一个方面中，本发明提供一种方法，用于提供 I 型受体激酶

抑制作用，所述方法包括对温血动物给予有效量的式 I 的化合物、或其代谢物、溶剂合物、或可药用的盐或前体药物。

在另一个方面中，本发明提供治疗或预防由 I 型受体激醇介导的病况，包括对有需要的人类或动物给予有效治疗或预防所述 I 型受体激醇介导的病况的量的化合物或包括所述化合物的药物组合物，其中所述化合物为式 I 的化合物，或其可药用的盐或体内可裂解的前体药物。可以根据本发明的方法治疗的由 I 型受体激醇介导的病况包括但不限于过度增殖性疾病，例如头和颈、肺、乳房、结肠、卵巢、膀胱、胃、肾、皮肤、胰腺、白血病、淋巴瘤、食管、子宫或前列腺的癌症，以及其它类型的过度增殖性疾病。

式 I 的化合物可有利地与其它已知的治疗剂组合使用。

本发明还涉及药物组合物，其包括有效量的选自式 I 的化合物或其可药用的前体药物、可药用的代谢物或可药用的盐或前体药物的活性剂。

本发明还提供式 I 的化合物作为药物在治疗或预防 I 型受体激醇介导的病况中的应用。

本发明另外的方面是式 I 的化合物在制备用于治疗或预防 I 型受体激醇介导的病况的药物中的用途。

本发明另外提供用于治疗或预防 I 型受体激醇介导的病况的试剂盒，所述试剂盒包括：式 I 的化合物、或其溶剂合物、代谢物、或可药用的盐或前体药物，容器，和任选的指示治疗的包装说明书或标签。所述试剂盒另外包括可用于治疗所述疾病或病症的第二化合物或包括第二药用试剂的制剂。

本发明另外包括本发明化合物的制备方法、分离方法、和纯化方法。

本发明另外的优点和新颖的特征将在随后的说明书部分中阐述，并且部分地为本领域技术人员在研究以下的说明书之后显而易见的，或者可以通过实践本发明学习到。本发明的优点可通过特别地在权利要求中指出的手段、组合、组合物和方法实现和获得。

发明详述

现在详细说明本发明的某些实施方案，伴随结构和化学式举例说明其实例。虽然结合列举的实施方案来描述本发明，但是应该理解，不意在限制本发明在那些实施方案。相反地，本发明意在涵盖所有可能包括在权利要求限定的本发明范围内的备选方案、变型、和等价物。本领域技术人员会识别可用于实践本发明的与本文中所述那些相似或等效的许多方法和材料。不以任何方式将本发明限制到所述的方法和材料。如果并入的文献和类似材料中有一个多个与本申请不同或与之相反，包括但不限于定义的术语、术语用法、描述的技术等，以本申请为准。

定义

本文中使用的术语“烷基”是指具有一个到十二个碳原子的饱和的直链或支链的一价烃基，其中该烷基可任选地被如下所述的一个或多个取代基独立地取代。烷基的实例包括但不限于甲基(Me、-CH₃)、乙基(Et、-CH₂CH₃)、1-丙基(n-Pr、n-丙基、-CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr、i-丙基、-CH(CH₃)₂)、1-丁基(n-Bu、n-丁基、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、i-丁基、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(s-Bu、s-丁基、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、t-丁基、-C(CH₃)₃)、1-戊基(n-戊基、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-1-丁

基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、1-庚基、1-辛基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、和环辛基。

术语"烷基"包括具有一到六个碳原子的饱和的直链或支链一价烃基(例如, C₁-C₆ 烷基), 其中烷基可任选地被一个或多个如下所述的取代基独立地取代。

本文中使用的术语"烯基"是指具有至少一个不饱和位置即碳-碳 sp² 双键的二到十二个碳原子的直链或支链的一价烃基, 其中烯基可任选地被一个或多个本文中所述的取代基独立地取代, 并且包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。其实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH₂)、烯丙基(-CH₂CH=CH₂)、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、5-己烯基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、和 1-环己-3-烯基。

本文中使用的术语"炔基"是指具有至少一个不饱和位置即碳-碳 sp³ 三键的二到十二个碳原子的直链或支链的单价烃基, 其中炔基可任选地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。其实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)和丙炔基(炔丙基、-CH₂C≡CH)。

本文中使用的术语“环烷基”、“碳环基”、和“碳环”是可互换的, 并且是指具有三到十个碳原子的单价的非芳香族的饱和或部分不饱和的环烃原子团。单环的碳环原子团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环

己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基。环烷基可任选地在一个或多个可取代位置被各种基团独立地取代。术语"环烷基"还包括多环的(例如,二环和三环)环烷基结构,其中多环的结构任选地包括与饱和或部分不饱和的环烷基或杂环基环或芳基或杂芳基环稠合的饱和或部分不饱和的环烷基。具有7到12个原子的双环碳环可以布置为例如双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统,或布置为桥接系统例如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷和双环[3.2.2]壬烷。

本文中使用的术语"杂烷基"是指具有一个到十二个碳原子的饱和的直链或支链一价烃基,其中至少一个碳原子被选自N、O、或S的杂原子代替,并且其中该基团可为碳基团或杂原子基团(即,该杂原子可以出现在该基团的中间或末端)。杂烷基可任选地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。术语"杂烷基"包括烷氧基和杂烷氧基。

本文中使用的术语"杂烯基"是指包含至少一个双键和二到十二个碳原子的直链或支链一价烃基,例如,乙烯基、丙烯基等,其中至少一个碳原子被选自N、O、或S的杂原子代替,并且其中该基团可为碳基团或杂原子基团(即,杂原子可出现在该基团的中间或末端)。杂烯基可任选地被一个或多个本文中所述的取代基独立地取代,并且包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的原子团。

本文中使用的术语"杂炔基"是指包含至少一个三键和二到十二个碳原子的直链或支链的一价烃基。其实例包括但不限于乙炔基、丙炔基等,其中至少一个碳原子被选自N、O、或S的杂原子代替,其中该原子团可为碳基团或杂原子基团(即,杂原子可出现在该基团的中间或末端)。杂炔基可任选地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。

本文中使用的术语“杂环”和“杂环基”可互换地使用,并且是指具有3到8个环原子的饱和或部分不饱和的碳环基团,其中至少一

个环原子为独立地选自氮、氧和硫的杂原子，其余的环原子为 C，其中一个或多个环原子可任选地被一个或多个如下所述的取代基独立地取代。该基团可为碳基团或杂原子基团。术语“杂环基”包括杂环烷氧基。“杂环基”还包括其中杂环基与饱和、部分不饱和的、或完全不饱和的(即，芳香族的)碳环或杂环稠合的基团。杂环基环的实例包括但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉代、4-硫代吗啉基、噻唞烷基(thioxanyl)、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧氮杂茛基(oxazepinyl)、二氮杂茛基、硫氮杂茛基(thiazepinyl)、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己基、1,3-二氧杂环戊基、吡唑啉基、二硫杂环己基、二硫杂环戊基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、氮杂双环[2.2.2]己烷基、3H-吲哚基、喹啉基和 N-吡啶基脒。螺环部分也被包括在该定义的范围之内。杂环基可为 C-连接的或 N-连接的，只要其是可能的即可。例如，由吡咯衍生的基团可为吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。此外，由咪唑衍生的基团可为咪唑-1-基(N-连接的)或咪唑-3-基(C-连接的)。其中 2 个环碳原子被氧代(=O)部分取代的杂环基团的实例为二氢异吲哚-1,3-二酮基和 1,1-二氧化代-硫代吗啉基。本文中的杂环基基团可为未被取代的，或者按照说明在一个或多个可取代位置被各种基团取代。

举例来说并且是非限制性的，碳键合的杂环是在吡啶的 2、3、4、5、或 6 位结合；在哒嗪的 3、4、5、或 6 位结合；在嘧啶的 2、4、5、或 6 位结合；在吡嗪的 2、3、5、或 6 位结合；在呋喃、四氢呋喃、噻吩、噻吩、吡咯或四氢吡咯的 2、3、4、或 5 位结合；在噁唑、咪唑或噻唑的 2、4、或 5 位结合；在异噁唑、吡唑或异噻唑的 3、4、或 5 位结合；在氮丙啶的 2 或 3 位结合；在氮杂环丁烷的 2、3、或 4 位结合；在喹啉的 2、3、4、5、6、7、或 8 位结合；或在异喹啉的 1、3、4、5、

6、7、或8位结合。碳键合杂环的另外的实例包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基、或5-噻唑基。

举例来说并且是非限制性的，氮键合的杂环在氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烯、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、二氢吲哚、1H-吲哚的1位键合，在异吲哚、或二氢异吲哚的2位键合，在吗啉的4位键合，和在卟啉或 β -卟啉的9位键合。更典型地，氮键合的杂环包括1-氮丙啶基、1-氮杂环丁烷基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基、和1-哌啶基。

本文中使用的术语"芳基烷基"是指被一个或多个芳基部分(如上述定义的)取代的烷基部分(如上述定义的)。芳基烷基的实例包括芳基-C₁₋₃-烷基，例如但不限于，苄基、苯基乙基等。

本文中使用的术语"杂芳基烷基"是指被杂芳基部分(如上述定义的)取代的烷基部分(如上述定义的)。杂芳基烷基的实例包括5元或6元杂芳基-C₁₋₃-烷基，例如但不限于噻唑基甲基、吡啶基乙基等。

本文中使用的术语"杂环基烷基"是指被杂环基部分(如上述定义的)取代的烷基部分(如上述定义的)。杂环基烷基的实例包括5元或6元杂环基-C₁₋₃-烷基，例如但不限于四氢吡喃基甲基。

本文中使用的术语"环烷基烷基"是指被环烷基部分(如上述定义的)取代的烷基部分(如上述定义的)。杂环基的实例包括5元或6元环烷基-C₁₋₃-烷基，例如但不限于环丙基甲基。

本文中使用的"被取代的烷基"是指其中一个或多个氢原子各自独

立地被取代基代替的烷基。典型的取代基包括但不限于 F、Cl、Br、I、CN、CF₃、OR、R、=O、=S、=NR、=N⁺(O)(R)、=N(OR)、=N⁺(O)(OR)、=N-NRR'、-C(=O)R、-C(=O)OR、-C(=O)NRR'、-NRR'、-N⁺RR'R''、-N(R)C(=O)R'、-N(R)C(=O)OR'、-N(R)C(=O)NR'R''、-SR、-OC(=O)R、-OC(=O)OR、-OC(=O)NRR'、-OS(O)₂(OR)、-OP(=O)(OR)₂、-OP(OR)₂、-P(=O)(OR)₂、-P(=O)(OR)NR'R''、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂NR、-S(O)(OR)、-S(O)₂(OR)、-SC(=O)R、-SC(=O)OR、=O 和 -SC(=O)NRR'；其中每个 R、R'和 R''独立地选自 H、烷基、烯基、炔基、芳基和杂环基。如上定义的烯基、炔基、烯丙基、饱和或部分不饱和的环烷基、杂烷基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、芳基和杂芳基也可以类似地被取代。

术语"卤素"本文中使用的包括氟(F)、溴(Br)、氯(Cl)、和碘(I)。

本文中使用的术语"一个"是指一个或多个。

在本发明的化合物中，在使用术语例如(CR¹³R¹⁴)_q 时，R¹³ 和 R¹⁴ 可以随 q 大于 1 时的每次重复而变化。例如，在 q 为 2 时，术语(CR¹³R¹⁴)_q 可为-CH₂CH₂-或-CH(CH₃)C(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-或落入 R¹³ 和 R¹⁴ 的定义范围内的任何数目的类似部分。

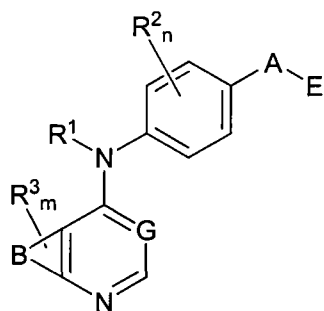
ErbB 抑制剂

本发明涉及可用于抑制 I 型受体酪氨酸激酶例如 EGFR(HER1)、ErbB2(HER2)、ErbB3(HER3)、ErbB4(HER4)、VEGFR2、Flt3 和 FGFR 的化合物。本发明的化合物也可以用作丝氨酸、苏氨酸的抑制剂、和特异性激酶例如 Raf、MEK、和 p38 的双重抑制剂。这种化合物具有作为疾病治疗剂的应用，所述疾病是可通过抑制 I 型受体酪氨酸激酶信号通道和丝氨酸、苏氨酸、和双重特异性激酶通道治疗的那些疾病。

在某些实施方案中，本发明涉及可用于抑制 I 型受体酪氨酸激酶

例如 EGFR(HER1)、ErbB2(HER2)、ErbB3(HER3)、和 ErbB4(HER4)的化合物。

在一个实施方案中, 本发明包括式 I 的化合物



I

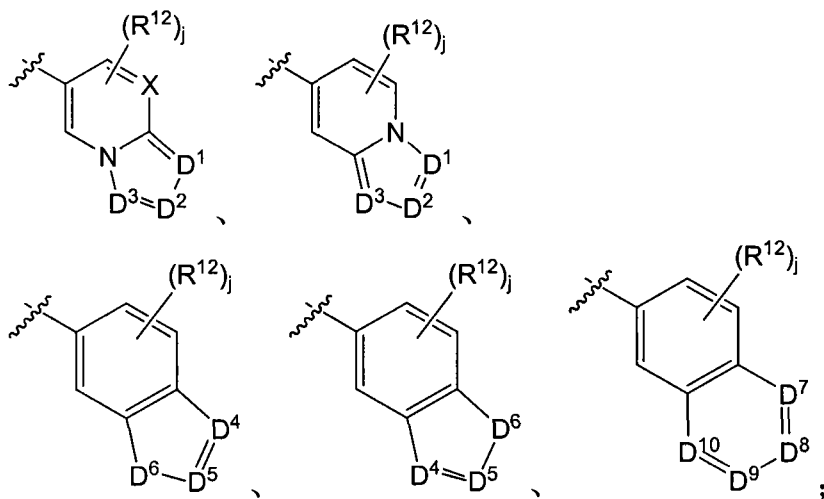
及其溶剂合物、代谢物、和可药用的盐, 其中:

A 为 O、C(=O)、S、SO 或 SO₂;

G 为 N 或 C-CN;

B 表示耦合的 6 元芳环或耦合的 5-6 元杂芳环;

E 为



X 为 N 或 CH;

D¹、D² 和 D³ 独立地为 N 或 CR¹⁹;

D⁴ 和 D⁵ 独立地为 N 或 CR¹⁹ 和 D⁶ 为 O、S、或 NR²⁰, 其中 D⁴ 和 D⁵ 的至少一个不是 CR¹⁹;

D⁷、D⁸、D⁹ 和 D¹⁰ 独立地为 N 或 CR¹⁹, 其中 D⁷、D⁸、D⁹ 和 D¹⁰ 中的至少一个为 N;

R^1 为 H 或烷基;

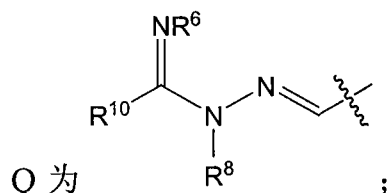
每个 R^2 独立地为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-SR^{18}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{14}C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{18}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{15}C(O)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{14}$ 、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、环烷基烷基、 $-S(O)_p(\text{烷基})$ 、 $-S(O)_p(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -杂芳基、 $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q$ -杂芳基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -杂环基或 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基部分任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: 氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^{13}SO_2R^{18}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(NCN)NR^{15}R^{13}$ 、 $-OR^{15}$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基, 并且其中所述芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基环可进一步被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、 $NR^{15}R^{13}$ 和 OR^{15} ;

每个 R^3 独立地为 Q、Z、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟代甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}OR^{16}$ 、 $NR^{15}C(=O)OR^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、

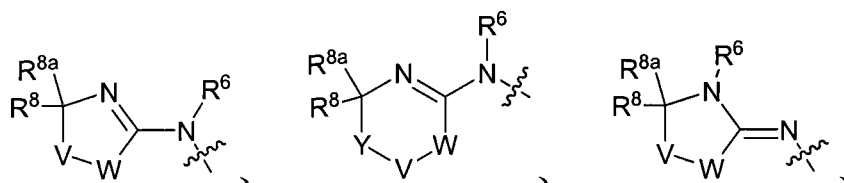
$\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、 SO_2R^{15} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、或 $\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{NCN})\text{R}^{16}$ ，

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟代甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{OR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、 SO_2R^{15} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{NCN})\text{R}^{16}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ 烷基})\text{NR}^a\text{R}^b$ 和 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OR}^a$ ，

或者 R^3 为 5-6 元杂环，其包含 1 到 4 个选自 N、O、S、SO 和 SO_2 的杂原子并且被 $-\text{M}^1\text{-M}^2\text{-M}^3\text{-M}^4$ 或 $-\text{M}^1\text{-M}^5$ 取代，其中 M^1 为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，其中任选地， CH_2 被 $\text{C}(=\text{O})$ 基团代替； M^2 为 NR^e 或 CR^eR^f ； M^3 为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基； M^4 为 CN 、 $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^f$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 COR^gR^h 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^f$ 、或 CO_2R^f ，和 M^5 为 NR^gR^h ，其中 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，或 R^g 和 R^h 与它们连接的氮原子一起形成任选地包含 1 个或 2 个选自 N、O、S、SO 和 SO_2 的另外的杂原子的 5 元或 6 元环，其中存在的任何环氮原子任选地被 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基取代并且该环可任选地具有一个或两个氧代或硫代取代基；



Z 选自





及其互变异构体；

W 和 V 独立地为 O、NR⁶、S、SO、SO₂、CR⁷R⁸、CR⁸R⁹ 或 C=O；

W² 为 O 或 S；

Y 为 S、SO、SO₂、CR⁷CR⁸、或 CR⁸R⁹，

条件是，当 W 为 O、NR⁶、S、SO、或 SO₂，则 V 为 CR⁸R⁹，和

当 V 为 O、NR⁶、S、SO、或 SO₂ 时，则 W 和 Y 各自为 CR⁸R⁹；

R^{8b} 为 H 或 C₁-C₆ 烷基；

每个 R⁶、R⁸、R^{8a} 和 R⁹ 独立地为氢、三氟甲基、烷基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、或杂环基烷基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、OR¹⁵、NR¹⁵R¹⁶、SR¹⁵、S(=O)R¹⁵、SO₂R¹⁵、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基，

或者 R⁸ 和 R^{8a} 与它们连接的原子一起形成 3-6 元碳环；

R⁷ 为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基烷基、-NR¹⁵SO₂R¹⁶-SO₂NR¹⁵R¹⁶、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-OC(O)R¹⁵、-NR¹⁵C(O)OR¹⁸、-NR¹⁵C(O)R¹⁶、-C(O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹⁵R¹⁶、-NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷、-OR¹⁵、-S(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵、或 SR¹⁵，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和

和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 SR^{15} 、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

R^{10} 为氢、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基烷基、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、或 $-\text{OR}^{15}$ ，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 SR^{15} 、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R^6 和 R^8 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的杂环基环，所述杂环基环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中所述碳环和杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 SR^{15} 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R^7 和 R^8 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的环烷基或杂环基环，所述的环烷基或杂环基环任选地包含一个

或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、SO₂ 和 NR⁶，其中所述碳环和杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、OR¹⁵、NR¹⁵R¹⁶、SR¹⁵、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R⁸ 和 R⁹ 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的环烷基或杂环基环，所述的环烷基或杂环基环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、SO₂ 和 NR⁶，其中所述碳环和杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、OR¹⁵、NR¹⁵R¹⁶、SR¹⁵、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R⁶ 和 R¹⁰ 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的杂环基环，所述杂环基环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、SO₂ 和 NR⁶，其中所述杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、OR¹⁵、NR¹⁵R¹⁶、SR¹⁵、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R⁸ 和 R¹⁰ 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的杂环基环，所述杂环基环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、SO₂ 和 NR⁶，其中所述杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、

二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 SR^{15} 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

每个 R^{12} 独立地为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{SR}^{18}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、环烷基烷基、 $-\text{S}(\text{O})_p(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、杂环基烷基、 $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -芳基、 $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -芳基、 $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂芳基、 $-\text{NR}^{13}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂芳基、 $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂环基或 $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基部分任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基，并且其中所述芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基环可进一步被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 和 OR^{15} ；

R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢或烷基，或

R^{13} 和 R^{14} 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基或饱和或部分不饱和的杂环基环，其中所述烷基、环烷基和杂环基部分任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三

氟甲氧基、叠氮基、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 S-S-R^a 、 C(=O)R^a 、 C(=O)OR^a 、 OC(=O)R^a 、 $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$ 、和 $\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^b\text{R}^c$;

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地为 H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、或杂环基烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基、卤素、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 S-S-R^a 、 C(=O)R^a 、 C(=O)OR^a 、 OC(=O)R^a 、 $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{OC(=O)NR}^a\text{R}^b$ 、和 $\text{C(=O)CH}_2\text{OR}^a$;

或者 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 中的任何两个与它们连接的原子一起形成杂环，所述杂环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中所述杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^a 、 NR^aR^b 、 SR^a 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基，

或者 R^{13} 和 R^{15} 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基或饱和或部分不饱和的杂环基环，其中所述烷基、环烷基和杂环基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 S-S-R^a 、 C(=O)R^a 、 C(=O)OR^a 、 OC(=O)R^a 、 $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$ 、和

$\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$;

R^{18} 为 CF_3 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、或杂环基烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基、卤素、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 S-S-R^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ ，

或者 R^{15} 和 R^{18} 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基或饱和或部分不饱和的杂环基环，其中所述烷基、环烷基和杂环基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 S-S-R^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、和 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$;

每个 R^{19} 独立地为 H、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{SR}^{18}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$ 、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、环烷基烷基、 $-\text{S}(\text{O})_p(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、杂环基烷基、 $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -芳基、 $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -芳基、 $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂芳基、 $-\text{NR}^{13}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂芳基、 $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂环基或 $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷

基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基部分任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基，并且其中所述芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基环可进一步被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 和 OR^{15} ；

每个 R^{20} 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、饱和或部分不饱和的环烷基、三氟甲基、二氟甲基、或氟代甲基；

R^a 、 R^b 和 R^c 独立地为 H、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、或杂芳基，

或者 NR^aR^b 形成具有 1-2 个环氮原子并且任选地被($\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基)取代的 5-6 元杂环

或者 NR^bR^c 形成具有 1-2 个环氮原子的 5-6 元杂环；

j 为 0、1、2 或 3；

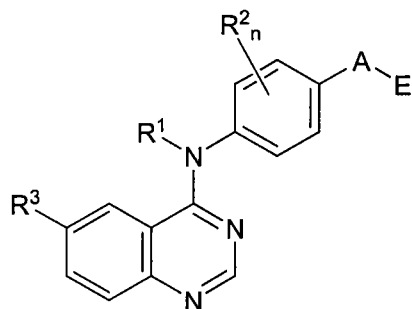
m 为 1、2、3、或 4；

n 为 0、1、2、3、或 4；

q 为 0、1、2、3、4、或 5；和

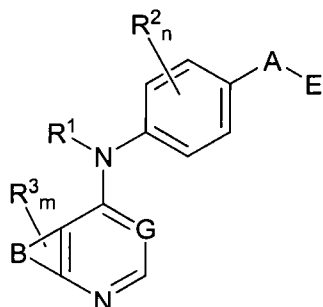
p 为 0、1 或 2；

其中当所述式 I 的化合物由下式表示：



并且 R^3 不同于 Q 或 Z 时, 则 E 不是苯并呋喃基、吲哚基、喹唑啉基、喹啉基、或异喹啉基环。

在某些实施方案中, 提供了式 I 的化合物:



I

及其溶剂合物、代谢物、可药用的盐,

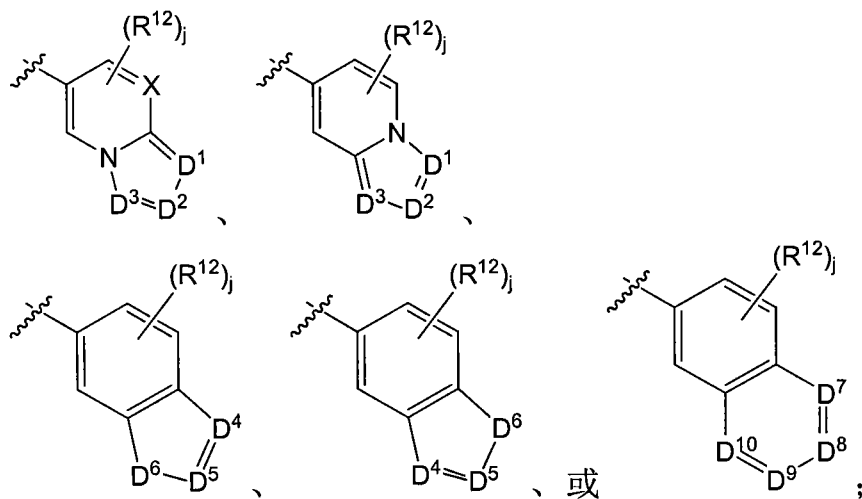
其中:

A 为 O、C(=O)、S、SO 或 SO₂;

G 为 N 或 C-CN;

B 表示稠合的 6 元芳基环或 5-6 元杂芳基环;

E 为



X 为 N 或 CH;

D^1 、 D^2 和 D^3 独立地为 N 或 CR^{19} ;

D^4 和 D^5 独立地为 N 或 CR^{19} , 和 D^6 为 O、S、或 NR^{20} , 其中 D^4 和 D^5 的至少一个不是 CR^{19} ;

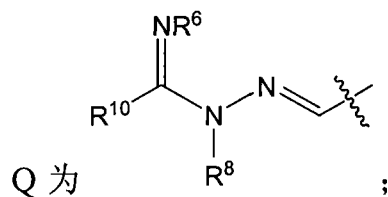
D^7 、 D^8 、 D^9 和 D^{10} 独立地为 N 或 CR^{19} , 其中 D^7 、 D^8 、 D^9 和 D^{10} 中的至少一个为 N;

R^1 为 H 或烷基;

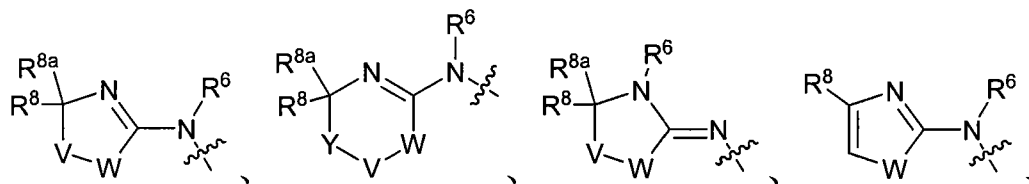
每个 R^2 独立地为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-SR^{18}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{14}C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{18}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^5C(O)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{14}$ 、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、环烷基烷基、 $-S(O)_p$ (烷基)、 $-S(O)_p(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -杂芳基、 $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q$ -杂芳基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -杂环基或 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -杂环基, 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基部分任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: 氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^{13}SO_2R^{18}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(NCN)NR^{15}R^{13}$ 、 $-OR^{15}$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基, 并且其中所述芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基环可进一步被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、 $NR^{15}R^{13}$ 和 OR^{15} ;

每个 R^3 独立地为 Q、Z、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟代甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}OR^{16}$ 、 $NR^{15}C(=O)OR^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、 SO_2R^{15} 、 $C(=O)R^{15}$ 、 $C(=O)OR^{15}$ 、 $OC(=O)R^{15}$ 、 $C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}C(=NCN)NR^{16}R^{17}$ 、或 $NR^{15}C(=NCN)R^{16}$ ，

其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、氧代、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟代甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}OR^{16}$ 、 $NR^{15}C(=O)OR^{18}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、 SO_2R^{15} 、 $C(=O)R^{15}$ 、 $C(=O)OR^{15}$ 、 $OC(=O)R^{15}$ 、 $C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}C(=NCN)NR^{16}R^{17}$ 、和 $NR^{15}C(=NCN)R^{16}$ ；



Z 选自



及其互变异构体；

W 和 V 独立地为 O、 NR^6 、S、SO、 SO_2 、 CR^7R^8 、 CR^8R^9 或 $C=O$ ；

Y 为 S、SO、 SO_2 、 CR^7CR^8 、或 CR^8R^9 ，

条件是，当 W 为 O、 NR^6 、S、SO、或 SO_2 时，则 V 为 CR^8R^9 ，

和

当 V 为 O、 NR^6 、S、SO、或 SO_2 时，则 W 和 Y 各自为 CR^8R^9 ；

每个 R^6 、 R^8 、 R^{8a} 和 R^9 独立地为氢、三氟甲基、烷基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、或杂环基烷基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 SR^{15} 、 S(=O)R^{15} 、 SO_2R^{15} 、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

R^7 为氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基烷基、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C(O)R}^{15}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{15}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C(O)OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C(O)R}^{16}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C(O)NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{S(O)R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、或 SR^{15} ，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C(O)R}^{15}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{15}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C(O)OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C(O)R}^{16}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C(O)NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{S(O)R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 SR^{15} 、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

R^{10} 为氢、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、

杂芳基烷基、杂环基烷基、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、或 $-\text{OR}^{15}$ ，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 SR^{15} 、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R^6 和 R^8 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的杂环基环，所述杂环基环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中所述碳环和杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 SR^{15} 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R^7 和 R^8 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的环烷基或杂环基环，所述杂环基环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中所述碳环和杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 SR^{15} 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R^8 和 R^9 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的环烷基或杂环基环，所述的环烷基或杂环基环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中

所述碳环和杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 SR^{15} 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R^6 和 R^{10} 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的杂环基环，所述杂环基环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中所述杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 SR^{15} 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

或者 R^8 和 R^{10} 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的杂环基环，所述杂环基环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中所述杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 SR^{15} 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基；

每个 R^{12} 独立地为卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-SR^{18}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{14}C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{15}-NR^{14}SO_2R^{18}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{14}$ 、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、环烷基烷基、 $-S(O)_p(\text{烷基})$ 、 $-S(O)_p(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基

基、 $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂芳基、 $-\text{NR}^{13}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂芳基、 $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂环基或 $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基部分任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基，并且其中所述芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基环可进一步被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 和 OR^{15} ；

R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢或烷基，或

R^{13} 和 R^{14} 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基、或饱和或部分不饱和的杂环基环，其中所述烷基、环烷基和杂环基部分任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 S-S-R^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、和 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ ；

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地为H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、或杂环基烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、

杂炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基、卤素、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 S-S-R^a 、 C(=O)R^a 、 C(=O)OR^a 、 OC(=O)R^a 、 $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$ 、和 $\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^b\text{R}^c$ ，

或者 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 中的任何两个与它们连接的原子一起形成杂环，所述杂环任选地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：N、O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中所述杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^a 、 NR^aR^b 、 SR^a 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、和杂环基烷基，

或者 R^{13} 和 R^{15} 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基或饱和或部分不饱和的杂环基环，其中所述烷基、环烷基和杂环基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 S-S-R^a 、 C(=O)R^a 、 C(=O)OR^a 、 OC(=O)R^a 、 $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$ 、和 $\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^b\text{R}^c$ ；

R^{18} 为 CF_3 、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、或杂环基烷基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基、卤素、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 S-S-R^a 、 C(=O)R^a 、 C(=O)OR^a 、 OC(=O)R^a 、 $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^b\text{R}^c$ ，

或者 R^{15} 和 R^{18} 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基或饱和或部分不饱和的杂环基环，其中所述烷基、环烷基和杂环基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $NR^aCO_2R^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $SO_2NR^aR^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 $S-S-R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(=O)R^b$ 、和 $NR^aC(=O)NR^bR^c$ ；

每个 R^{19} 独立地为 H、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-SR^{18}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{14}C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{15}-NR^{14}SO_2R^{18}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{14}$ 、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、环烷基烷基、 $-S(O)_p(\text{烷基})$ 、 $-S(O)_p(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、杂环基烷基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -芳基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -杂芳基、 $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q$ -杂芳基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q$ -杂环基或 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q$ -杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基部分任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^{13}SO_2R^{18}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{14}C(NCN)NR^{15}R^{13}$ 、 $-OR^{15}$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基，并且其中所述芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基环可进一步被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、羟基、氰基、硝基、叠氮基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、

烷基、烯基、炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ 和 OR^{15} ;

每个 R^{20} 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、饱和或部分不饱和的环烷基、三氟甲基、二氟甲基、或氟代甲基;

R^a 、 R^b 和 R^c 独立地为 H、烷基、烯基、炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、芳基、或杂芳基;

j 为 0、1、2 或 3;

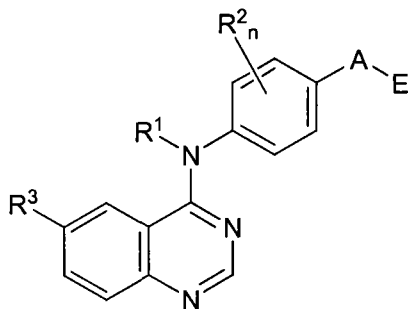
m 为 1、2、3、或 4;

n 为 0、1、2、3、或 4;

q 为 0、1、2、3、4、或 5; 和

p 为 0、1 或 2;

其中当所述式 I 的化合物由下式表示:



并且 R^3 不同于 Q 或 Z 时, 则 E 不是苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、喹啉基、或异喹啉基环。

在式 I 的化合物的某些实施方案中, G 为 N。

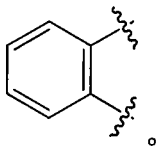
在式 I 的化合物的某些实施方案中, R^1 为 H。

在式 I 的化合物的某些实施方案中, A 为 O。

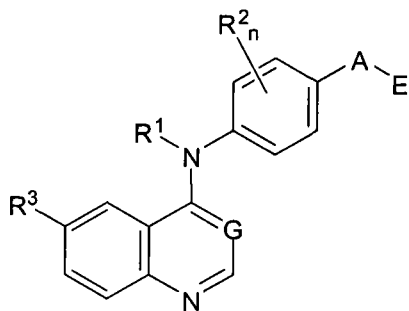
在式 I 的化合物的某些实施方案中, A 为 S。

在式 I 的化合物的某些实施方案中, B 为稠合的 6 元芳基环。

在式 I 的化合物的某些实施方案中，B 为



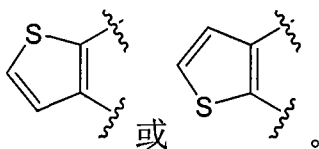
在某些实施方案中，式 I 为以下结构：



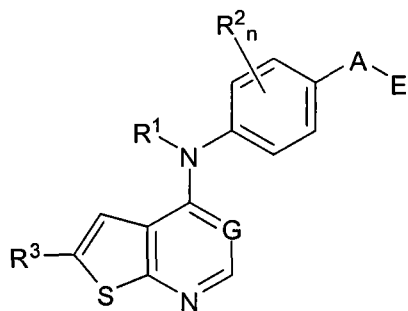
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、G、A、E 和 n 如上述定义。

在式 I 的化合物的某些实施方案中，B 为稠合的 5-6 元杂芳基环。
在具体的实施方案中，B 为稠合的噻吩(thieno)环。

在式 I 的化合物的实施方案中，B 为

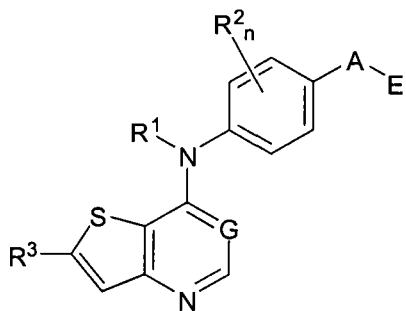


在某些实施方案中，式 I 为以下结构：



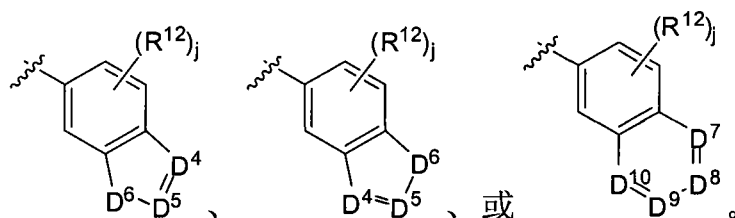
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、G、A、E 和 n 如上述定义。

在某些实施方案中，式 I 为以下结构：

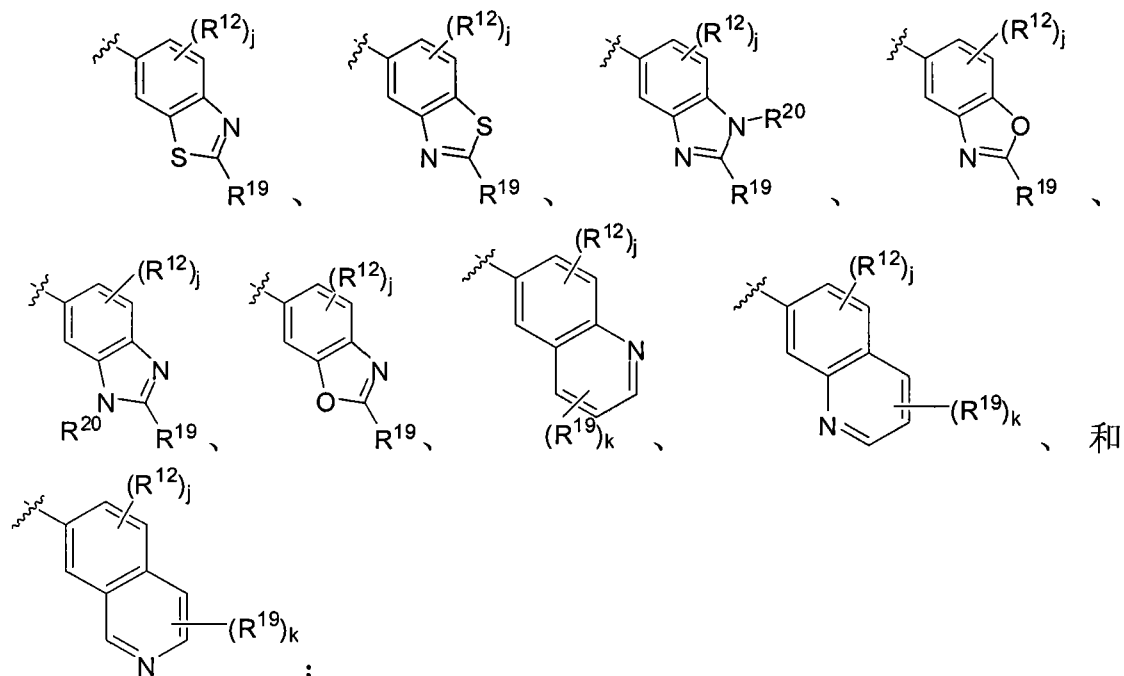


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 G 、 A 、 E 和 n 如上述定义。

在式 I 的化合物的某些实施方案中， E 为：



E 的示例性实施方案包括但不限于选自以下的双环杂芳基环：



其中 k 为 0、1、2、或 3。 R^{12} 基团的实例包括但不限于氨基、 C_1 - C_4 烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、CN、三氟甲基、二氟甲基、和氟代甲基。 R^{19} 基团的实例包括但不限于 H、氨基、 C_1 - C_4 烷氧基、饱和

或部分不饱和的环烷基、CN、三氟甲基、二氟甲基、和氟代甲基。 R^{20} 的实例包括但不限于 C_1 - C_4 烷基、饱和或部分不饱和的环烷基、三氟甲基、二氟甲基、和氟代甲基。

在其它实施方案中， R^{12} 为卤素。

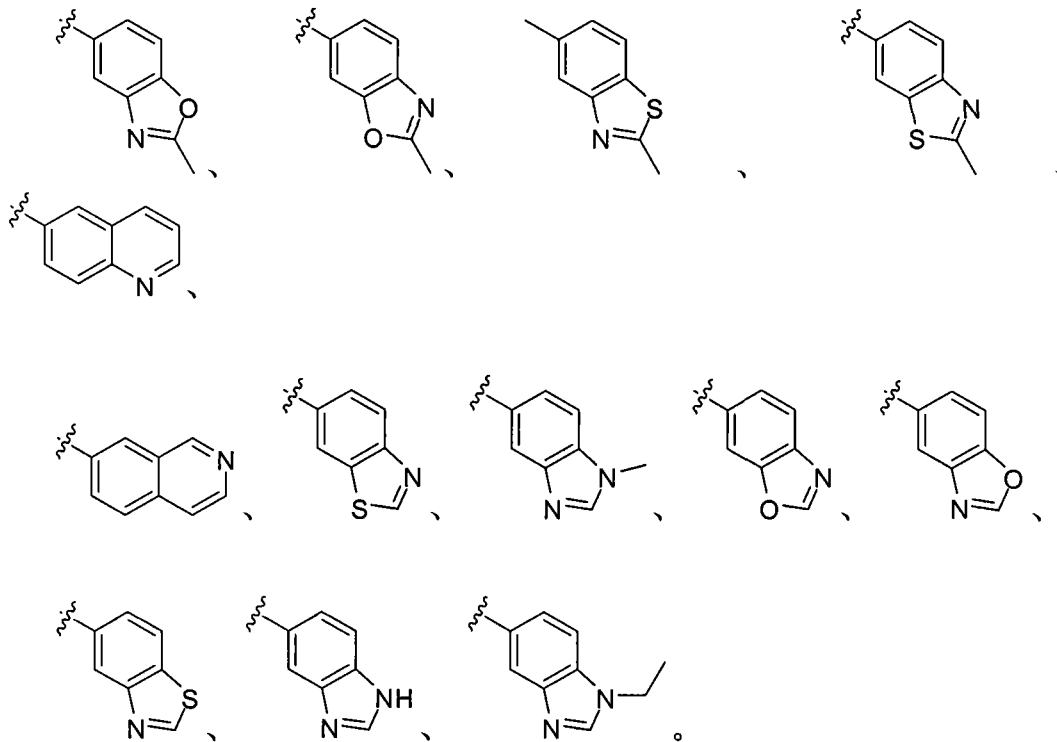
在其它实施方案中， R^{20} 为 H。

在具体的实施方案中， R^{12} 为 H。

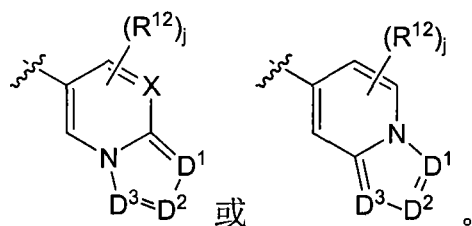
在某些实施方案中， R^{19} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基。在具体的实施方案中， R^{19} 为 H 或甲基。

在某些实施方案中， R^{20} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基。在具体的实施方案中， R^{20} 为 H、甲基或乙基。

在具体的实施方案中，E 选自以下结构：

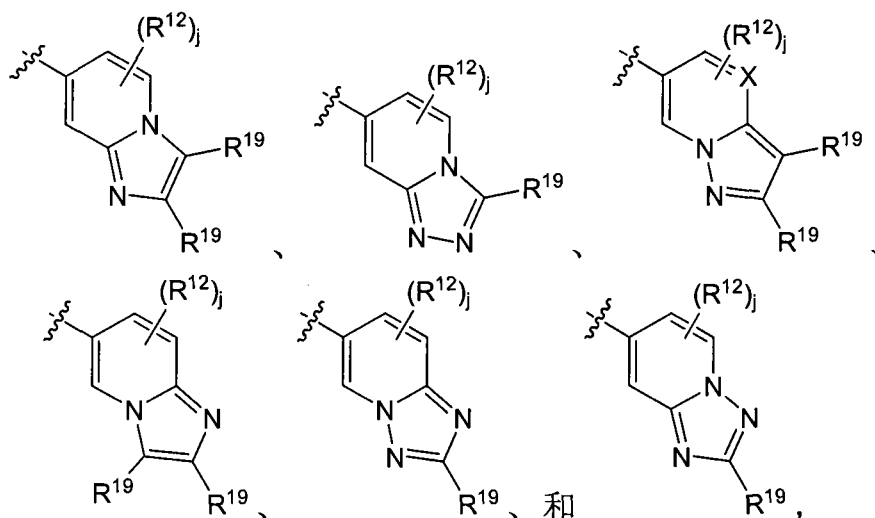


在式 I 的化合物的某些实施方案中，E 为：



在一个实施方案中， D^1 、 D^2 和 D^3 中的至少一个为 N。

E 的示例性实施方案进一步包括选自但不限于以下的杂芳基环：

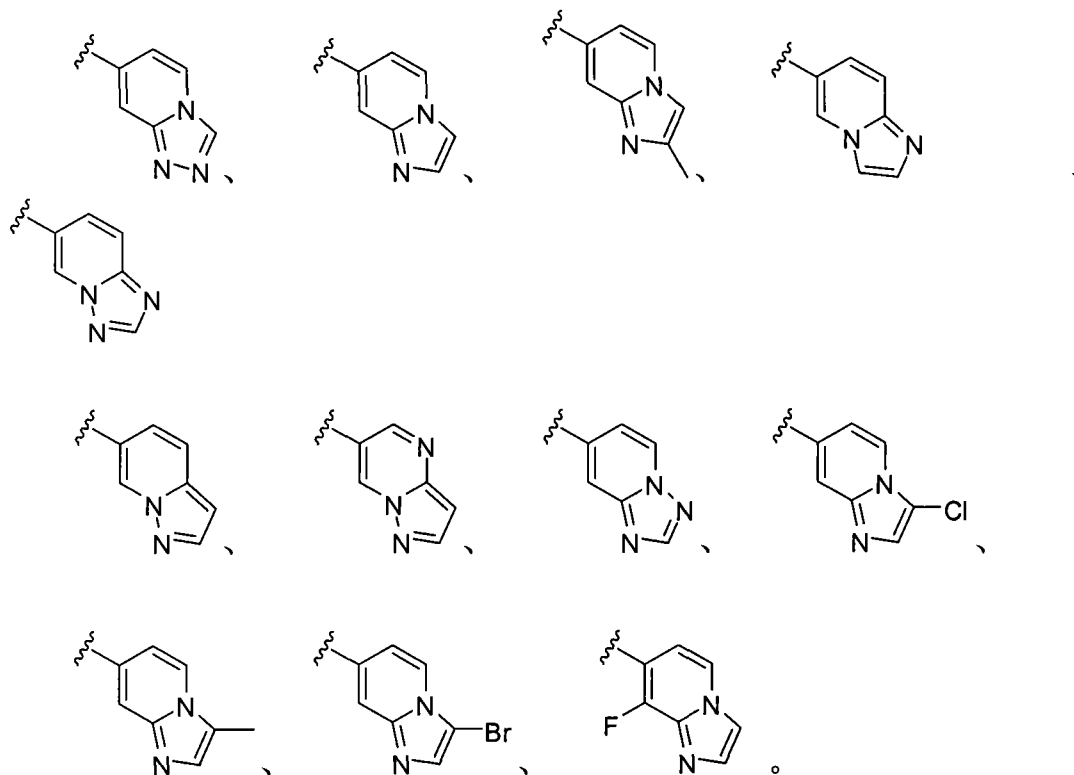


其中每个 R^{19} 基团为彼此独立的。 R^{12} 基团的实例包括但不限于氨基、 C_1 - C_4 烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、CN、三氟甲基、二氟甲基、和氟代甲基。 R^{19} 基团的实例包括但不限于 H、氨基、 C_1 - C_4 烷氧基、饱和或部分不饱和的环烷基、CN、三氟甲基、二氟甲基、和氟代甲基。

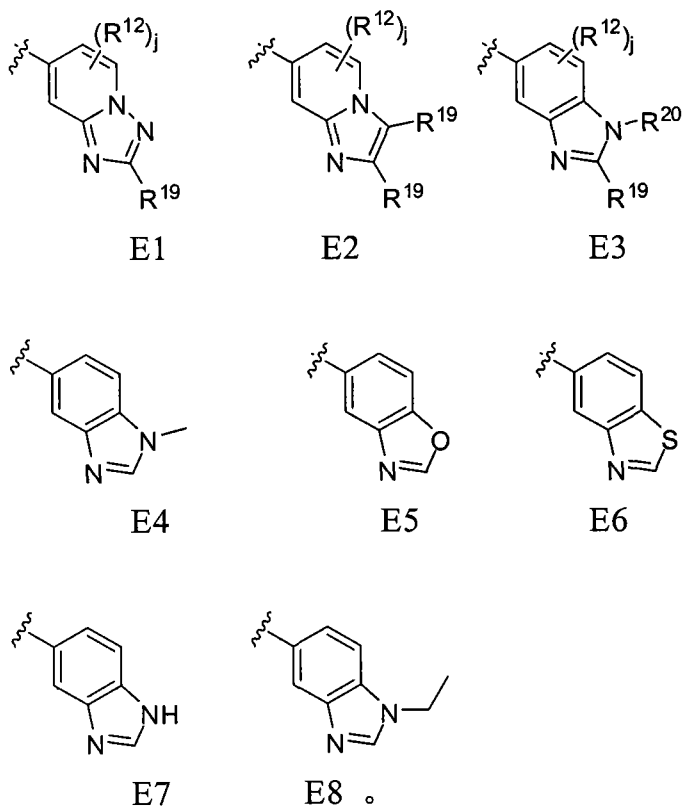
在某些实施方案中， R^{12} 为卤素。在某些实施方案中，j 为 0 或 1。 R^{12} 的具体实例为 F。

在某些实施方案中， R^{19} 为 H、 C_1 - C_6 烷基、或卤素。 R^{19} 的具体实例包括 H、甲基、Cl、和 Br。

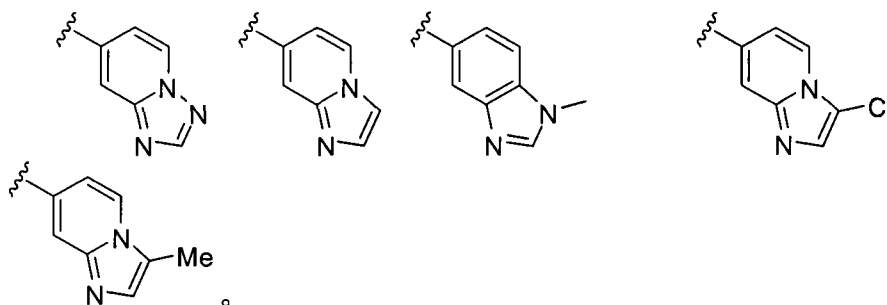
E 的具体实例包括：



在一个实施方案中，式 I 的化合物选自以下化合物，其中 E 选自基团 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7 和 E8：



在某些实施方案中，E 选自基团 E1、E2 和 E3，并且 j 为 0 或 1。在基团 E1、E2 和 E3 的某些实施方案中， R^{12} 为卤素。在基团 E1、E2 和 E3 的某些实施方案中， R^{19} 选自 H、卤素或 C_1 - C_6 烷基。在基团 E1、E2 和 E3 的某些实施方案中， R^{20} 为 H。ErbB2 选择性化合物的具体实例包括其中 E 选自以下基团的式 I 的化合物：



在另一个实施方案中，提供了式 I 的化合物，其中 E 选自 E1、E2 和 E3，条件是当 R^{16a} 表示 H、烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和或部分不饱和的环烷基、饱和或部分不饱和的杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、或杂环基烷基时，式 I 的 R^3 不同于 $-NR^{15}C(=O)(CH=CH)R^{16a}$ ，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、和杂环基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、饱和和部分不饱和的环烷基、饱和和部分不饱和的杂环基、芳基、杂芳基、卤素、氧代、 OR^a 、 NR^aR^b 、 NR^aOR^b 、 $NR^aCO_2R^b$ 、 NR^aCOR^b 、 $SO_2NR^aR^b$ 、 SR^a 、 SOR^a 、 SO_2R^a 、 $S-S-R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(=O)R^b$ 、 $NR^aC(=O)NR^bR^c$ 、 $OC(=O)NR^aR^b$ 、和 $C(=O)CH_2OR^a$ 。已经发现这个亚组的某些化合物是高度有效的 ErbB2 抑制剂并且对 ErbB2 的选择性优于对 EGFR 的选择性。本文中使用的，术语“高度选择性”是指如在实施例 B 和 C 中所述的细胞 ErbB2 和 EGFR 磷酸化试验所测定的，化合物对于 EGFR 的 IC_{50} 比对 ErbB2 的 IC_{50} 高至少 20 倍。发现本发明的具体化合物对于 EGFR 的 IC_{50} 比对 ErbB2 的 IC_{50} 高至少 50 倍。作为另一个实例，发现本发明的具体化合物对于 EGFR 的 IC_{50} 比对 ErbB2 的 IC_{50} 高至少 100 倍。

因此, 本发明提供式 I 的化合物, 其为高度有效的 ErbB2 抑制剂并且对 ErbB2 的选择性优于对 EGFR 的选择性。这种化合物可允许以相对有选择性的方式对可以通过抑制 ErbB2 治疗的癌症进行治疗, 例如表达或过度表达 ErbB2 的癌症, 从而使与其它激酶例如 EGFR 的抑制相关的可能的副作用最小化。

然而, 发现其中 R^3 为 $-NR^{15}C(=O)(CH=CH)R^{16a}$ 和 R^{16a} 表示 H 或被取代的或未被取代的 C_2-C_6 烷基的式 I 的化合物为 ErbB2 和 EGFR 二者的抑制剂。另外, 认为这种化合物不可逆地与 ErbB2 和 EGFR 结合。

在式 I 的化合物的某些实施方案中, m 为 1。

在式 I 的化合物的某些实施方案中, R^3 为 OR^{15} 。在某些实施方案中, R^{15} 为烷基、烯基或炔基, 其中所述烷基、烯基和炔基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代: 饱和和部分不饱和的环烷基、杂芳基、饱和和部分不饱和的杂环基、 OR^a 、 SO_2R^a 、和 NR^aR^b 。

在式 I 的化合物的某些实施方案中, R^3 为 OR^{15} 和 R^{15} 为:

- (i)H;
- (ii) C_3-C_6 环烷基, 其任选地被 OR^a 取代;
- (iii)环烷基烷基;
- (iv) C_1-C_6 烷基, 其任选地被一个或两个独立地选自以下的基团取代: $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、和 $NR^aC(O)NR^bR^c$;
- (v)5-6 元杂环, 其具有选自 N 和 O 的杂环原子并且任选地被 $-C(O)R^a$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、或 $C(O)CH_2OR^a$ 取代;
- (vi)杂环基烷基, 其中所述杂环部分为 5-6 元环, 该 5-6 元环具有 1 或 2 个独立地选自 N 和 O 的杂原子并且任选地被 C_1-C_6 烷基、卤素、 OR^a 或氧代取代;

(vii) 5-6 元杂芳基环，其具有一到三个环氮原子，并且任选地被 C_1 - C_6 烷基或卤素取代；或

(viii) 杂芳基烷基，其中所述杂芳基部分为 5-6 元环，该 5-6 元环具有 1-2 个环氮原子并且任选地被 C_1 - C_6 烷基取代。

在某些实施方案中， R^3 为 OH。

在 R^{15} 表示任选地被 OR^a 取代的 C_3 - C_6 环烷基(其中 R^a 表示 H 或 C_1 - C_6 烷基)时， OR^{15} 的实例包括环己烷氧基和环戊烷氧基，其任选地被 OH 取代，例如 2-羟基环戊氧基。

在 R^{15} 表示环烷基烷基时， OR^{15} 的实例包括 $-O-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})(CH_2)_p$ ，其中 p 为 1、2、或 3。具体的实例为 1-环丙基甲氧基。

在 R^{15} 表示 C_1 - C_6 烷基时， OR^{15} 的实例包括 CH_3O- 和 CH_3CH_2O- 。

在 R^{15} 表示被一个或两个 OR^a 取代并且 R^a 表示 H、 C_1 - C_6 烷基或苄基的 C_1 - C_6 烷基时， OR^{15} 的实例包括 $CH_3O(CH_2)_2O-$ 、 $CH_3CH_2O(CH_2)_2O-$ 、 $HO(CH_2)_2O-$ 、 $HOCH_2CH(OH)CH_2O-$ 、 $CH_3CH(OH)CH_2O-$ 、 $HOC(CH_3)_2CH_2O-$ 、 $(PhCH_2O)CH_2CH_2O-$ 、和 $(PhCH_2)OCH_2CH(OH)CH_2O-$ 。

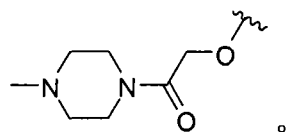
在 R^{15} 表示被 $-OC(O)R^a$ 取代的 C_1 - C_6 烷基时， OR^{15} 的实例包括 $-O-(CH_2)_pOC(O)R^a$ ，其中 p 为 1-6 和 R^a 为 H 或 C_1 - C_6 烷基。具体的实例为 $-O-(CH_2)_2OC(O)CH_3$ 。

在 R^{15} 表示被 $-CO_2R^a$ 取代的 C_1 - C_6 烷基时， OR^{15} 的实例包括 $-O-(CH_2)_pCO_2R^a$ ，其中 p 为 1-6 和 R^a 为 H 或 C_1 - C_6 烷基。具体的实例为 $-O-(CH_2)CO_2CH_3$ 。

在 R^{15} 表示被 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基时, OR^{15} 的实例包括 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{R}^a$, 其中 p 为 1-6 和 R^a 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。具体的实例为 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。

在 R^{15} 表示被 $-\text{SR}^a$ 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基时, OR^{15} 的实例包括 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SR}^a$, 其中 p 为 1-6 和 R^a 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。具体的实例为 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_3$ 。

在 R^{15} 表示被 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基时, OR^{15} 的实例包括 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, 其中 p 为 1-6 和 R^a 和 R^b 独立地为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 或 NR^aR^b 表示具有 1-2 个环氮原子并且任选地被 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代的 5-6 元杂环。 OR^{15} 的具体实例包括 $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 、和

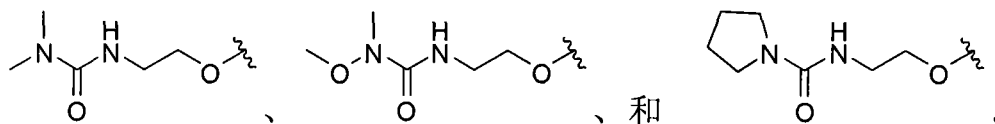


在 R^{15} 表示被 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基时, OR^{15} 的实例包括 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, 其中 p 为 1-6 和 R^a 和 R^b 独立地为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。 OR^{15} 的具体实例包括 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

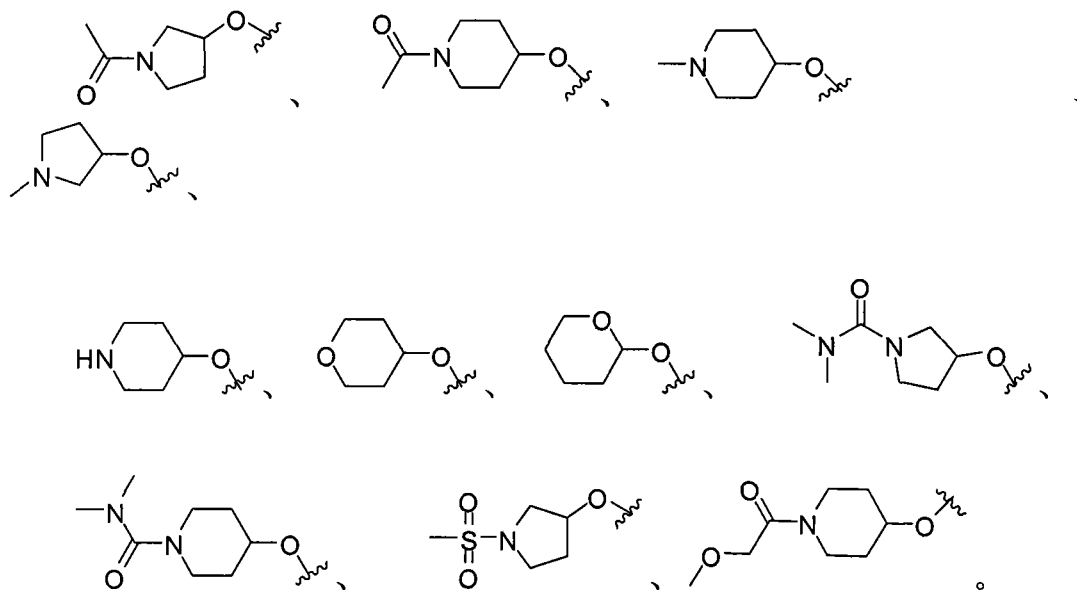
在 R^{15} 表示被 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基时, OR^{15} 的实例包括 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^a\text{R}^b$, 其中 p 为 1-6 和 R^a 和 R^b 独立地为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(例如甲基或乙基)。 OR^{15} 的具体实例包括 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

在 R^{15} 表示被 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基时, OR^{15} 的实例包括 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, 其中 p 为 1-6 和 R^a 和 R^b 独立地为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。具体的实例为 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

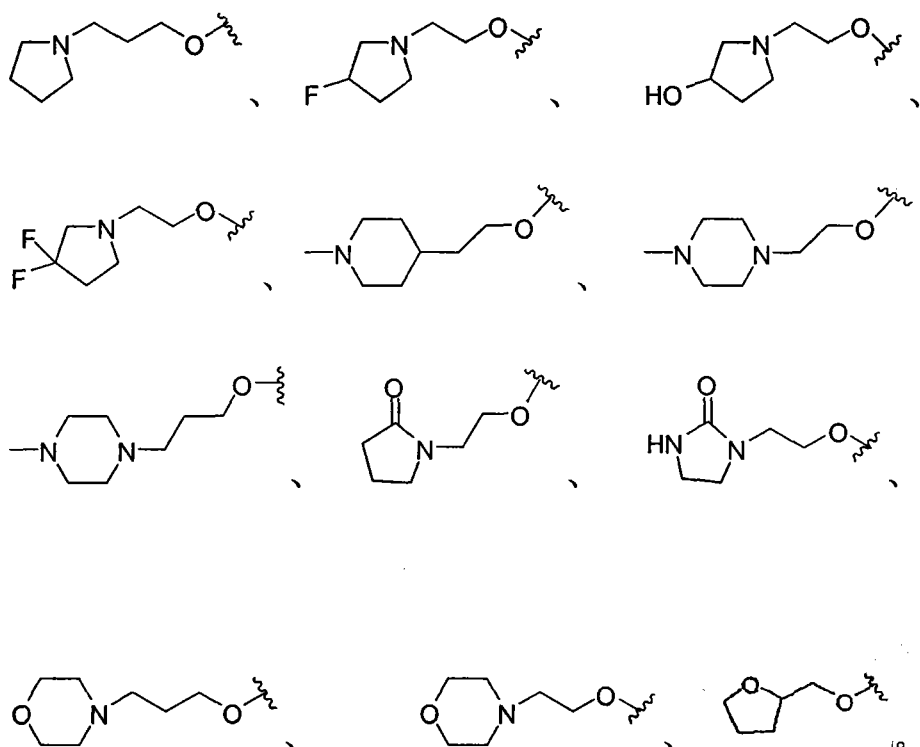
在 R^{15} 表示被 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 取代的 C_1-C_6 烷基时, OR^{15} 的实例包括 $-O-(CH_2)_p-NR^aC(O)NR^bR^c$, 其中 p 为 1-6, R^a 和 R^b 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基, 和 R^c 为 H、 C_1-C_6 烷基或 $-O(C_1-C_6$ 烷基), 或 NR^bR^c 表示具有 1-2 个环氮原子的 5-6 元杂环(例如吡咯烷基)。 OR^{15} 的具体实例包括:



在 R^{15} 表示具有选自 N 和 O 的杂环原子并且任选地被 $-C(O)R^a$ 、 C_1-C_6 烷基、氧代、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、或 $-C(O)CH_2OR^a$ 取代的 5-6 元杂环时, OR^{15} 的实例包括吡咯烷基、哌啶基、和四氢-2H-吡喃基环, 其任选地被 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)、氧代、 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基)₂、 $-SO_2(C_1-C_6$ 烷基)、和 $-C(O)CH_2O(C_1-C_6$ 烷基)取代。具体实例包括:

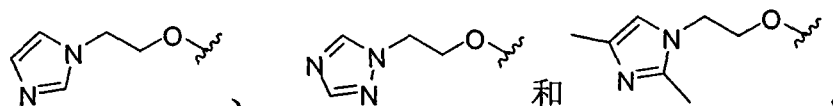


在 R^{15} 表示杂环基烷基时, OR^{15} 的实例包括 $O-Hetcyc)(CH_2)_p$, 其中 p 为 1-6 并且 Hetcyc 表示具有 1-2 个环氮原子并且任选地被一个或两个选自 C_1-C_6 烷基、卤素、OH、 $O-(C_1-C_6$ 烷基)和氧代的基团取代的 5-6 元杂环。杂环的实例包括吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基、吡嗪基、和咪唑烷基环, 其任选地被一个或两个独立地选自甲基、F、OH 和氧代的基团取代。 OR^{15} 的具体实例包括:

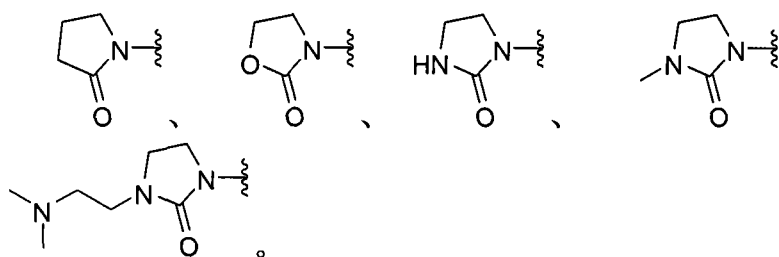


在 R^{15} 表示杂芳基时, OR^{15} 的实例包括其中杂芳基为吡啶基的基团, 其任选地被 C_1 - C_6 烷基或卤素取代。具体实例包括 2-甲基吡啶-4-基氧基、2-氯吡啶-4-基氧基、和 2-甲基吡啶-4-基氧基。

在 R^{15} 表示杂芳基烷基时, OR^{15} 的实例包括 $-O-(CH_2)_p$ (杂芳基), 其中 p 为 1-6 并且杂芳基任选地被 C_1 - C_6 烷基取代。杂芳基的实例包括具有 1 到 3 个氮原子的 5-6 元环, 例如咪唑基和 1,2,4-三唑基。 OR^{15} 的具体实例包括:

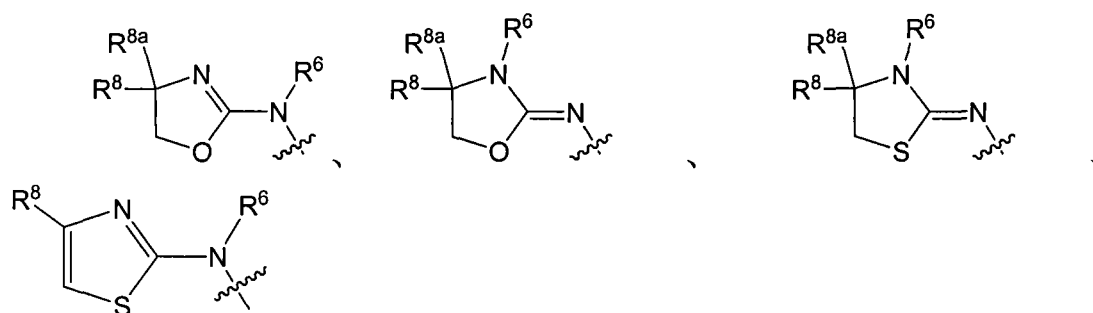


在某些实施方案中, R^3 为通过氮原子与 B 环结合并且任选地具有选自 N 和 O 的第二杂原子的 5 元杂环。在某些实施方案中, 所述杂环被一个或两个独立地选自以下的基团取代: C_1 - C_6 烷基、氧代和 $(CH_2)_{1-2}NR^aR^b$, 其中 R^a 和 R^b 独立地为 H 或 C_1 -C 烷基。 OR^{15} 的具体实例包括:

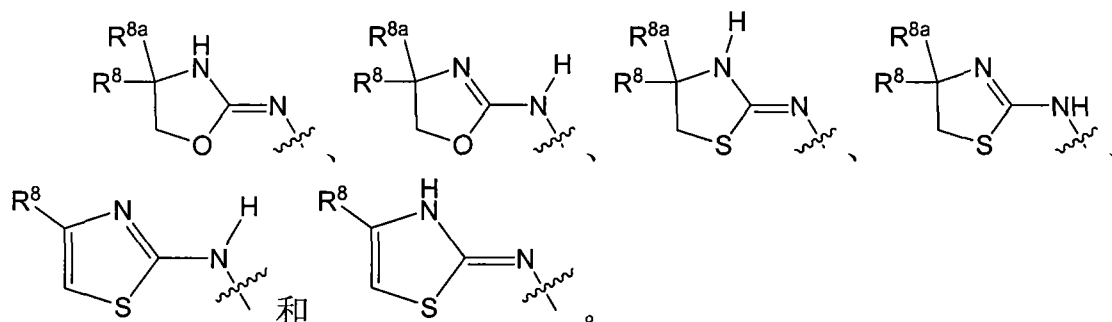


在某些实施方案中， R^3 为具有 1-3 个氮原子的 5-6 元杂芳基环，其中所述杂芳基通过环氮原子与 B 环连接。实例包括 1H-吡唑基、例如 1H-吡唑-1-基。

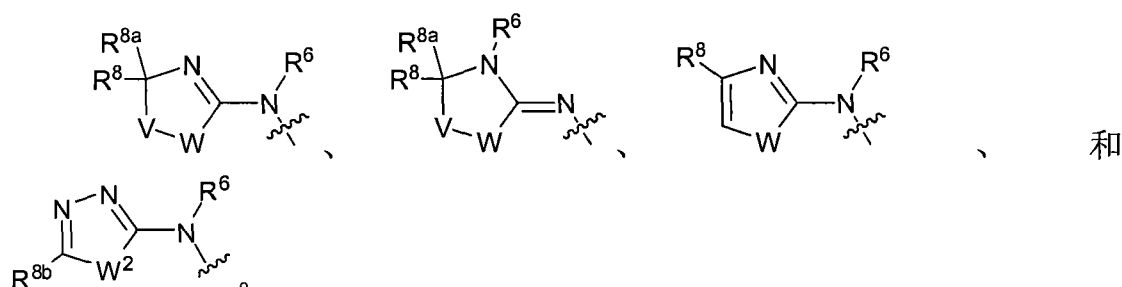
在式 I 的化合物的实施方案中， R^3 为 Z。在某些实施方案中，Z 选自：



及其互变异构体。上述 Z 基团的互变异构体的实例包括其中 R^6 为氢并且可由以下结构表示的那些：



在某些实施方案中，Z 选自：

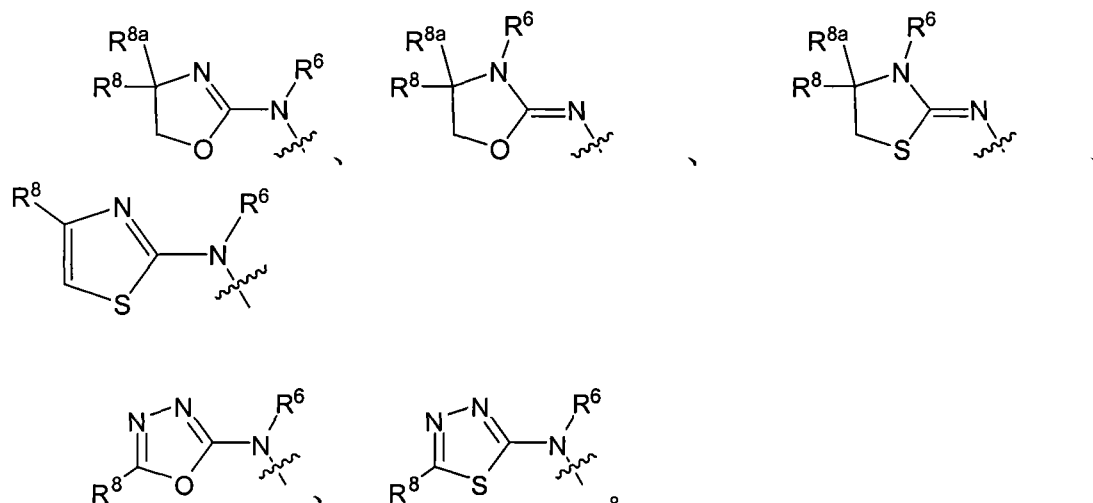


在某些实施方案中，W 为 O 或 S。

在某些实施方案中，W² 为 O 或 S。

在某些实施方案中，V 为 CR⁸R⁹。

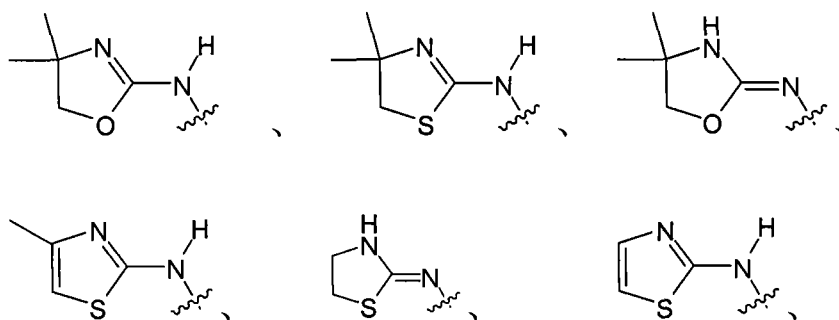
在某些实施方案中，Z 选自：

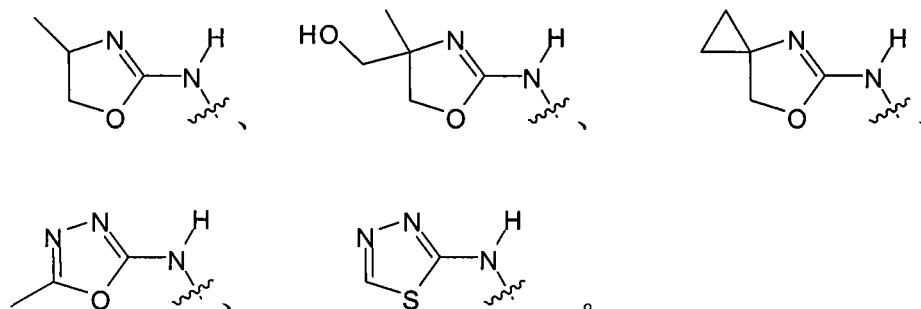


在某些实施方案中，R⁶ 为 H 或 C₁-C₆ 烷基。

在某些实施方案中，R⁸ 和 R^{8a} 独立地为 H 或 C₁-C₆ 烷基，其任选地被 OR^a 取代，其中 R^a 为 H 或 C₁-C₆ 烷基。在其它实施方案中，R⁸ 和 R^{8a} 与它们连接的原子一起形成 C₃-C₆ 环烷基环。

在某些实施方案中，Z 选自：

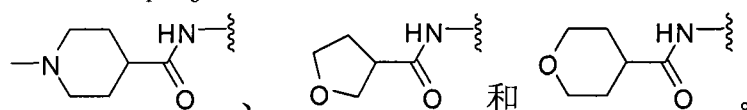




在某些实施方案中， R^3 为 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 。 R^{16} 的实例包括但不限于烷基、烯基或炔基，其中所述烷基、烯基和炔基任选地被 NR^aR^b 取代。

在其它实施方案中， R^3 为 $-NR^{15}C(=O)R^{16}$ ，其中 R^{15} 为 H 或甲基并且 R^{16} 表示 C_2-C_6 烯基，其任选地被 NR^aR^b 取代。其实例包括 $-NR^{15}C(=O)-CH=CH_2R^{16a}$ ，其中 R^{16a} 表示 H 或被取代的或未被取代的 C_1-C_6 烷基。 R^3 的具体实例包括 $-NHC(=O)-CH=CH_2$ 和 $-NHC(=O)-CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ 。

在其它实施方案中， R^3 为 $-NR^{15}C(=O)R^{16}$ ，其中 R^{15} 为 H 或甲基并且 R^{16} 表示具有一个或两个环杂原子并且任选地被 C_1-C_6 烷基取代的 5-6 元杂环。杂环的实例包括哌啶基、四氢呋喃基、和四氢吡喃基环，其任选地被 C_1-C_6 烷基取代。 R^3 的具体实例包括：



在其它实施方案中， R^3 为 $-NR^{15}C(=O)R^{16}$ ，其中 R^{15} 表示 H 或甲基并且 R^{16} 表示 C_1-C_6 烷基，其任选地被一个或多个独立地选自 C_1-C_6 烷基和 OR^a 的基团取代。在某些实施方案中， R^a 为 H 或 C_1-C_6 烷基。 R^3 的具体实例包括 $CH_3C(O)NH-$ 、 $(CH_3)_2C(O)NH-$ 、 $CH_3CH_2C(O)N(CH_3)-$ 、 $CH_3OCH_2C(O)NH-$ 、 $CH_3OCH_2C(O)N(CH_3)-$ 、 $CH_3CH(OCH_3)C(O)NH-$ 、 $CH_3OCH_2CH_2C(O)NH-$ 、 $CH_3OCH(CH_3)C(O)NH-$ 、和 $CH_3OCH_2CH(CH_3)C(O)NH-$ 。

在某些实施方案中, R^3 为 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 。在某些实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基。 R^3 的具体实例为 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 。在其它实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 与它们连接的原子一起形成任选地具有选自 N 和 O 的第二杂原子并且任选地被 C_1 - C_6 烷基取代的 6 元杂环。杂环的实例包括哌嗪基或吗啉基, 其任选地被甲基取代。 R^3 的具体实例包括 $-C(=O)(4\text{-吗啉基})$ 和 $-C(=O)(1\text{-甲基哌嗪-4-基})$ 。

在某些实施方案中, R^3 为 SO_2R^{15} 。在某些实施方案中, R^{15} 为 C_1 - C_6 烷基或苯基, 其任选地被 C_1 - C_6 烷基取代。 R^3 的具体实例包括 4-甲基苯磺酸酯或乙磺酸酯。

在某些实施方案中, R^3 为 SOR^{15} 。在某些实施方案中, R^{15} 为 C_1 - C_6 烷基。 R^3 的具体实例为乙基亚磺酰基。

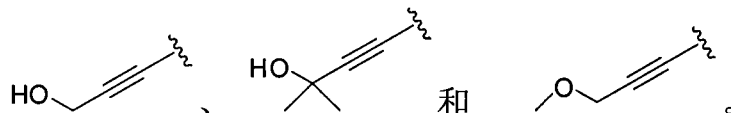
在某些实施方案中, R^3 为 SR^{15} 。在某些实施方案中, R^{15} 为 C_1 - C_6 烷基。 R^3 的具体实例为 $EtS-$ 。

在某些实施方案中, R^3 为卤素。 R^3 的具体实例为溴。

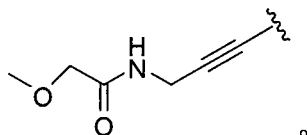
在某些实施方案中, R^3 为 $-CO_2R^{15}$ 。在某些实施方案中, R^{15} 为具有一个或两个环氮原子的 6 元杂环(例如哌啶基或哌嗪基)。在某些实施方案中, 所述杂环被 C_1 - C_6 烷基(例如甲基)取代。 R^3 的具体实例为 $-CO_2(1\text{-甲基哌嗪基})$ 。

在某些实施方案中, R^3 为被取代的或未被取代的 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方案中, 所述烷基被 OR^{15} 取代, 其中 R^{15} 为 H 或 $(C_1$ - C_6 烷基), 例如 $-(C_1$ - C_6 烷基)OH 和 $-(C_1$ - C_6 烷基)O(C_1 - C_6 烷基)。 R^3 的具体实例包括 $-(CH_2)_3OH$ 和 $-(CH_2)_3OCH_3$ 。

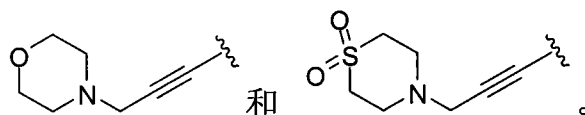
在某些实施方案中, R^3 为 C_3 - C_6 炔基。在某些实施方案中, 所述炔基被 OR^{15} 取代。在某些实施方案中, R^{15} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基。 R^3 的具体实例包括:



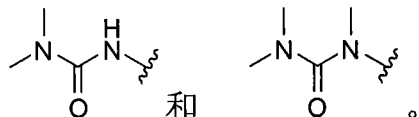
在某些实施方案中, R^3 为被 $-NR^{15}C(O)CH_2OR^a$ 取代的 C_3 - C_6 炔基。在某些实施方案中, R^{15} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方案中, R^a 为 H 或 C_1 - C_6 烷基。 R^3 的具体实例为:



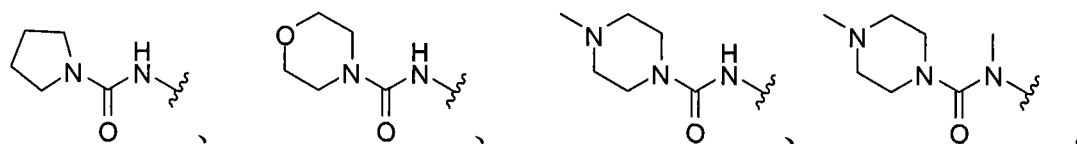
在某些实施方案中, R^3 为被 6 元杂环取代的 C_3 - C_6 炔基, 所述杂环具有一个或两个独立地选自 N、O、和 SO_2 的环杂原子。在某些实施方案中, 杂环具有至少一个环氮原子并且通过该氮原子连接于所述炔基。 R^3 的具体实例包括:



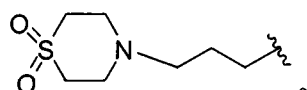
在某些实施方案中, R^3 为 $-NR^{15}C(O)NR^{16}R^{17}$ 。在某些实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基。 R^3 的具体实例包括:



在某些实施方案中, R^3 为 $-NR^{15}C(O)NR^{16}R^{17}$, 其中 R^{15} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基以及 R^{16} 和 R^{17} 与它们连接的氮原子一起形成任选地具有选自 N 和 O 的第二杂原子的 5-6 元杂环。其实例包括吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基环。在某些实施方案中, 所述杂环被 C_1 - C_6 烷基取代。 R^3 的具体实例包括:



在某些实施方案中, R^3 为杂环基烷基。其实例包括 $(CH_2)_p$ -(hetCyc), 其中 p 为 1-6 并且 hetCyc 为具有环氮原子并且任选地具有选自 N 和 SO_2 的第二环原子的 6 元杂环。 R^3 的具体实例为:



在某些实施方案中, R^3 为包含 1 到 4 个选自 N、O、S、SO 和 SO_2 的杂原子并且被基团 M^1 - M^2 - M^3 - M^4 取代的 5-6 元杂环, 其中 M^1 、 M^2 、 M^3 和 M^4 如本文中定义的。

在某些实施方案中, 所述 5-6 元杂环为呋喃基、二氢呋喃基、噻吩基、咪唑基、四唑基、三唑基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、异噻唑基或噁二唑基。在具体的实施方案中, 杂环为呋喃基。

在某些实施方案中, M^1 为 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $C(O)$ 、或 $CH_2C(O)$ 。在具体的实施方案中, M^1 为 CH_2 。

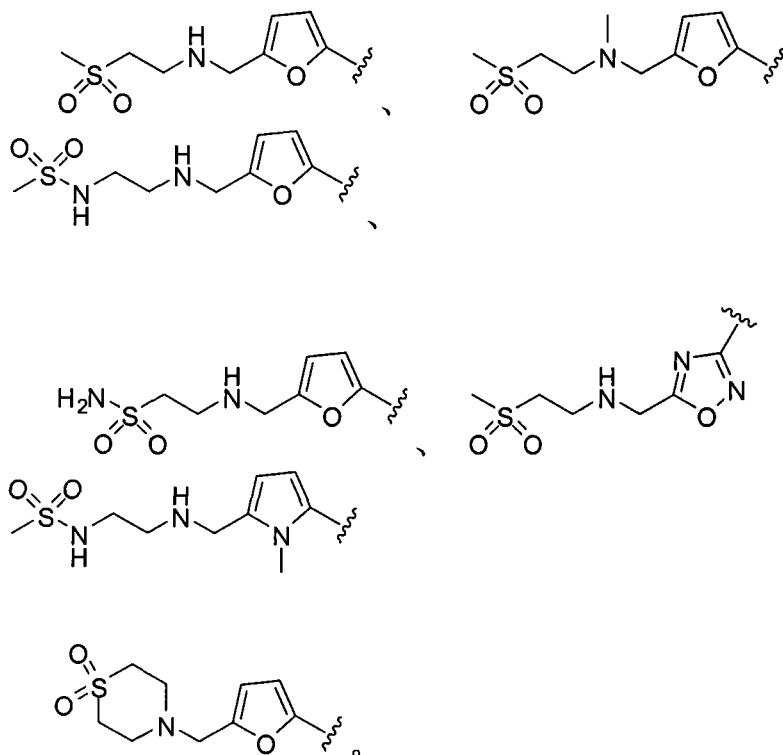
在某些实施方案中, M^2 为 NH 或 $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 。在具体的实施方案中, M^{12} 为 NH 或 NMe。

在某些实施方案中, M^3 为亚甲基、亚乙基或亚丙基。

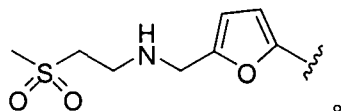
在某些实施方案中, M^4 为 SOR^f 、 SO_2R^f 、 $NR^eSO_2R^f$ 、 $SO_2NR^gR^h$ 、 CO_2R^f 、或 $CONR^gR^h$, 其中 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地为 H 或 C_1-C_4 烷基。

在 R^3 表示被基团 M^1 - M^2 - M^3 - M^4 取代的 5-6 元杂环时, R^3 的具体实

例包括：



在具体的实施方案中， R^3 为



在某些实施方案中， n 为 1 并且 R^2 为卤素、CN、三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、或环烷基。

在某些实施方案中，短语" R^6 和 R^8 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的杂环"是指由与相同官能团上的不同原子连接的 R^6 和 R^8 基团形成的环，例如在如上定义的 Q 或 Z 基团中。形成的杂环可为稠合环或螺环。

在某些实施方案中，短语" R^7 和 R^8 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的环烷基或杂环"是指由与相同碳原子连接的 R^7 和 R^8 形成的螺环，诸如例如在上述定义的 Z 基团中，其中 W 为 CR^7R^8 。在其它实施方案中，该环可为通过作为 CR^7R^8 基团的一部分的

R^7 原子和连接于 Z 基团上的相邻碳的 R^8 原子形成的稠合环。

在某些实施方案中,短语" R^8 和 R^9 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的环烷基或杂环基环"是指由与相同碳原子连接的 R^8 和 R^9 形成的螺环,诸如例如在上述定义的 Z 基团中,其中 V 为 CR^8R^9 。在其它实施方案中,该环可为通过作为 CR^8R^9 基团的一部分的 R^9 原子和连接于 Z 基团上的相邻碳的 R^8 原子形成的稠合环。

在某些实施方案中,短语" R^6 和 R^{10} 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的杂环基环"是指由上述定义的基团 Q 上的 NR^6 和 R^{10} 基团形成的环。

在某些实施方案中,短语" R^8 和 R^{10} 与它们连接的原子一起形成 3-10 元的饱和或部分不饱和的杂环基环"是指由上述定义的基团 Q 上的 $N-R^8$ 和 R^{10} 原子形成的环。

在某些实施方案中,短语" R^{13} 和 R^{14} 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基或饱和或部分不饱和的杂环基环"是指由与相同碳原子连接的 R^{13} 和 R^{14} 基团形成的碳环,例如在式 $-S(O)_p(CR^{13}R^{14})_q-$ 、 $-O(CR^{13}R^{14})_q-$ 芳基、 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q-$ 芳基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q-$ 杂芳基、 $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q-$ 杂芳基、 $-O(CR^{13}R^{14})_q-$ 杂环基或 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q-$ 杂环基的基团中,或者是指由与相同基团内的不同原子连接的 R^{13} 和 R^{14} 基团形成的杂环,例如在式 $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{13}$ 、 $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{13}(CR^{13}R^{14})_q-$ 杂芳基或 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q-$ 杂环基的基团中。

在某些实施方案中,短语" R^{13} 和 R^{15} 与它们连接的原子一起形成饱和或部分不饱和的环烷基或饱和或部分不饱和的杂环基环"是指由与相同基团内的不同原子连接的 R^{13} 和 R^{15} 基团形成的杂环,例如在式 $-NR^{13}C(NCN)NR^{15}R^{14}$ 、 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q-$ 芳基、或 $-NR^{15}(CR^{13}R^{14})_q-$ 杂环

基的基团中。

在某些实施方案中，短语“ R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 中的任何两个与它们连接的原子一起形成杂环”是指由与相同氮原子连接的 R^{15} 和 R^{16} 基团(例如在式 $NR^{15}R^{16}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $C(=O)NR^{15}R^{16}$ 的基团中)或者与相同氮原子连接的 R^{16} 或 R^{17} 基团(例如在式 $NR^{15}C(=O)NR^{16}R^{17}$ 的基团中)形成的杂环。在其它实施方案中，该短语是指由与相同基团上的不同原子连接的 R^{15} 和 R^{16} 基团形成的杂环，例如在基团 $NR^{15}OR^{16}$ 、 $NR^{15}C(=O)R^{16}$ 、 $NR^{15}C(=NCN)NR^{16}R^{17}$ 、或 $NR^{15}C(=NCN)R^{16}$ 中。

应该理解，在其中两个或多个基团连续使用限定连接于一结构的取代基的情况中，第一个提及的基团被认为是末端，而最后一个提及的基团被认为是连接于所述结构。因此，例如，基团芳基烷基通过烷基连接于所述的结构。

本发明的化合物可具有一个或多个不对称中心；因此，这种化合物可作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或作为其混合物生产。除非另外说明，在说明书和权利要求书中对具体化合物的描述或命名意在同时包括单独的对映异构体、其外消旋或其它非对映体混合物。因此，本发明还包括所有这种异构体，包括本发明化合物的非对映体混合物、纯的非对映体和纯的对映异构体。

术语“对映异构体”是指彼此是不能重叠的镜像的化合物的两个立体异构体。术语“非对映体”是指彼此不是镜像的一对光学异构体。非对映体具有不同的物理特性，例如熔点、沸点、光谱性质、和反应性。

本发明的化合物还可以作为不同的互变异构形式存在，所有这种形式都被包括在本发明范围内。术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可通过低的能垒互相转换的具有不同能量的结构异构体。例

如, 质子互变异构体(也称为质子移变的互变异构体)包括通过质子迁移的互变现象, 酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。化合价互变异构体包括通过一些成键电子的重新组建产生的互变现象。

在本文中所示的结构中, 在未表明任何特定的手性原子的立体化学时, 则所有的立体异构体都被考虑到并且被包括作为本发明的化合物。在由实心楔形图或虚线表示特定构型来说明立体化学时, 则该立体异构体如此明确说明和限定。

除了式 I 的化合物之外, 本发明还包括这种化合物的溶剂合物、可药用的前体药物、和可药用盐。

短语“可药用的”表示该物质或组合物为化学上和/或毒理学上与构成制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物相容。

“溶剂合物”是指一个或多个溶剂分子与本发明化合物的缔合物或复合物。形成溶剂合物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、醋酸、和乙醇胺。术语“水合”是指其中溶剂分子为水的复合物。

“可药用的前体药物”为可以在生理条件下或通过溶剂分解转化为指定化合物或转化为这种化合物的可药用盐的化合物。前体药物包括其中氨基酸残基、或两个或多个(例如, 两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键共价结合于本发明化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团的化合物。氨基酸残基包括但不限于通常用三字母符号命名的 20 种天然存在的氨基酸, 并且还包括磷酸丝氨酸、磷酸苏氨酸、磷酸酪氨酸、4-羟基脯氨酸、demosine、isodemosine、 γ -羧基谷氨酸酯、苯甲酰甘氨酸、八氢吡啶-2-羧酸、statine、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸、青霉胺、鸟氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、cirtulline、高半胱氨酸、高丝氨酸、甲基-丙氨酸、对苯甲酰

基苯丙氨酸、苯基甘氨酸、炔丙基甘氨酸、肌氨酸、蛋氨酸砒和叔丁基甘氨酸。本发明的前体药物的具体实例包括与磷酸酯残基和缬氨酸残基共价结合的式 I 的化合物。

还包括另外类型的前体药物。例如，式 I 的化合物的游离羧基可以被衍生化为酰胺或烷基酯。作为另一个实例，包括释放羟基的本发明的化合物可通过将羟基转化为例如但不限于磷酸酯、半琥珀酸酯、二甲氨基乙酸酯、或磷酰基氧基甲氧基羰基而衍生化为前体药物，如 *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115 中描述的。还包括羟基和氨基的氨基甲酸化物前体药物，如碳酸化物前体药物、羟基的磺酸酯和硫酸酯。还包括羟基的衍生化如(酰基氧基)甲基和(酰基氧基)乙基醚，其中酰基可为烷基酯，其任选地被基团包括但不限于醚、胺和羧酸官能度取代，或者其中酰基为如上所述的氨基酸酯。这个类型的前体药物描述在 *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 10 中。更具体的实例包括用如下基团代替醇基团的氢原子，所述基团例如(C₁-C₆)烷酰基氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷酰基氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷酰基氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧基羰基氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基(succinoyl)、(C₁-C₆)烷酰基、 α -氨基(C₁-C₄)烷酰基、芳基酰基和 α -氨基酰基、或 α -氨基酰基- α -氨基酰基，其中每个 α -氨基酰基独立地选自天然存在的 L-氨基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂ 或糖基(通过从半缩醛式的碳水化合物除去羟基产生的原子团)。

式 I 的化合物的游离胺还可以衍生为酰胺、磺酰胺、或磷酰胺。所有这些前体药物部分都可以包含基团，该基团包括但不限于醚、胺和羧酸官能度。例如，可以通过用基团例如 R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基代替胺基的氢原子形成前体药物，其中 R 和 R'各自独立地为(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)环烷基、苄基，或者 R-羰基为天然的 α -氨基酰基或天然的 α -氨基酰基-天然的 α -氨基酰基、-C(OH)C(O)OY，其中 Y 为 H、(C₁-C₆)烷基或苄基、-C(OY₀)Y₁，其中 Y₀为(C₁-C₄)烷基和 Y₁为(C₁-C₆)烷基、羧基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₁-C₄)烷基或单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基烷

基、 $-C(Y_2)Y_3$ ，其中 Y_2 为 H 或甲基和 Y_3 为单-N-或二-N,N-(C_1-C_6)烷基氨基、吗啉基、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基。

关于前体药物另外的实例，参见例如 a)Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard,(Elsevier, 1985)和 Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder 等人(Academic Press, 1985); b)A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard p. 113-191(1991); c)H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38(1992); d)H. Bundgaard 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285(1988); and e)N. Kakeya 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692(1984), 其每个都被明确地全文并入本文作为参考。

除非另有说明，“可药用的盐”包括保持具体化合物的游离酸和碱的生物有效性并且不是生物学上或在其它方面不合需要的盐。本发明的化合物可具有充分酸性的、充分碱性的或既是充分酸性又是充分碱性的官能团，因此与多种无机或有机的碱或酸的任一种反应以形成可药用的盐。可药用的盐的实例包括通过使本发明的化合物与无机或有机酸或无机碱反应制备的那些盐，这种盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸酯、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸酯、磺酸盐、二甲苯磺酸盐苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、和扁桃酸盐。因为单独的本发明的化合物可以包括超过一个酸性或碱性部分，本发明的化合物可以在单独的化合物中包括单盐、二盐或三

盐。

如果本发明的化合物为碱，则可以通过本领域可用的任何适合的方法制备期望的可药用盐，例如，用酸性化合物例如无机酸或用有机酸处理游离碱，无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，有机酸例如醋酸、马来酸、丁二酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、羟基乙酸、水杨酸、吡喃糖酸例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α 羟基酸例如柠檬酸或酒石酸、氨基酸例如门冬氨酸或谷氨酸、芳香酸例如苯甲酸或肉桂酸、磺酸例如对甲苯磺酸或乙磺酸、等等。

如果本发明的化合物为酸，则期望的可药用盐可以通过任何适合的方法制备，例如用无机或有机的碱处理游离酸。适合的无机盐的实例包括与碱和碱土金属例如锂、钠、钾、钡和钙形成的那些。适合的有机碱盐的实例包括例如铵盐、二苄基铵盐、苄基铵盐、2-羟基乙基铵盐、双(2-羟基乙基)铵盐、苄基乙基苄基胺、二苄基乙二胺等盐。酸性部分的其它盐可包括例如与普鲁卡因、奎宁和 N-甲基葡萄糖胺形成的那些盐，与碱性氨基酸例如甘氨酸、鸟氨酸、组氨酸、苄基甘氨酸、赖氨酸和精氨酸形成的盐。

式 I 的化合物还包括这种化合物的其它盐，它们不必须是可药用的盐，但是可用作中间体，用于制备和/或纯化式 I 的化合物和/或用于分离式 I 的化合物的对映异构体。

本发明还包括同位素标记的本发明的化合物，其与本文中所述的那些相同，但是一个或多个原子被原子质量或质量数不同于在自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子替代。所述的任何特定原子的所有同位素都被考虑在本发明化合物的范围内，以及它们的用途。可以并入本发明化合物的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、和碘的同位素，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。本发明的某些同位素

标记的化合物(例如, 用 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氚代(即, ^3H)和碳-14(即, ^{14}C)同位素由于它们的容易制备和检测能力而有用。另外, 用重同位素例如氘(即, ^2H)代替可以提供由更大的代谢稳定性(例如, 体内半衰期增加或剂量需要降低)产生的某些治疗利益, 并且因此增加一些情况下可能是优选的。正电子发射同位素例如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于电子发射断层扫描(PET)研究, 以研究底物受体占据。本发明的同位素标记化合物通常可以通过用同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂遵循与本文中以下的图解和/或实施例中公开的那些相似的方法制备。

式 I 的化合物的代谢物

还落入本发明范围内的是本文所述的式 I 的化合物的体内代谢产物。“代谢物”是具体的化合物或其盐通过体内代谢产生的药学活性产物。这种产物可以从例如所给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺、酯化、脱酯、葡萄糖醛酸化(glucuronidation)、酶促裂解等产生。因此, 本发明包括本发明的化合物的代谢物, 包括使本发明的化合物与哺乳动物接触足够得到其代谢产物的一段时间的方法而产生的化合物。

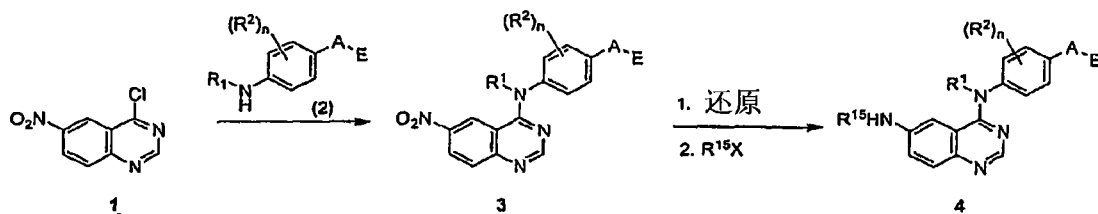
代谢物产物的鉴定典型地通过制备本发明化合物的放射性标记的(例如, ^{14}C 或 ^3H)同位素、将其以可检测的剂量(例如, 大于约 0.5 mg/kg)非肠道给予动物, 例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴、或人, 允许充分的时间以发生代谢(典型地约 30 秒到 30 小时)和从尿、血液或其它生物样本分离其转化产物。这些产物容易分离, 因为它们是被标记的(其它通过利用能够结合存在于代谢物中的抗原表位的抗体分离)。以常规的方式确定代谢物结构, 例如, 通过 MS、LC/MS 或 NMR 分析。通常, 代谢物的分析是以与本领域技术人员公知的常规药物代谢研究相同的方法进行的。只要代谢物产物不是以其它方式在体内不能被发现, 否则它们可用于本发明化合物的治疗剂量给药的检定测定法。

式 I 的化合物的合成

式 I 的化合物可通过包括与化学领域公知方法相似的方法的合成路线合成，特别是根据本文说明进行合成。起始原料通常是来自商业来源，例如 Aldrich Chemicals(Milwaukee, WI)或可使用本领域技术人员公知的方法容易地制备(例如，通过 Louis F. Fieser 和 Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y.(1967-1999 编)，或 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl.编, Springer-Verlag, Berlin，包括增刊(也可通过 Beilstein 联机数据库得到)中所述的方法制备)。

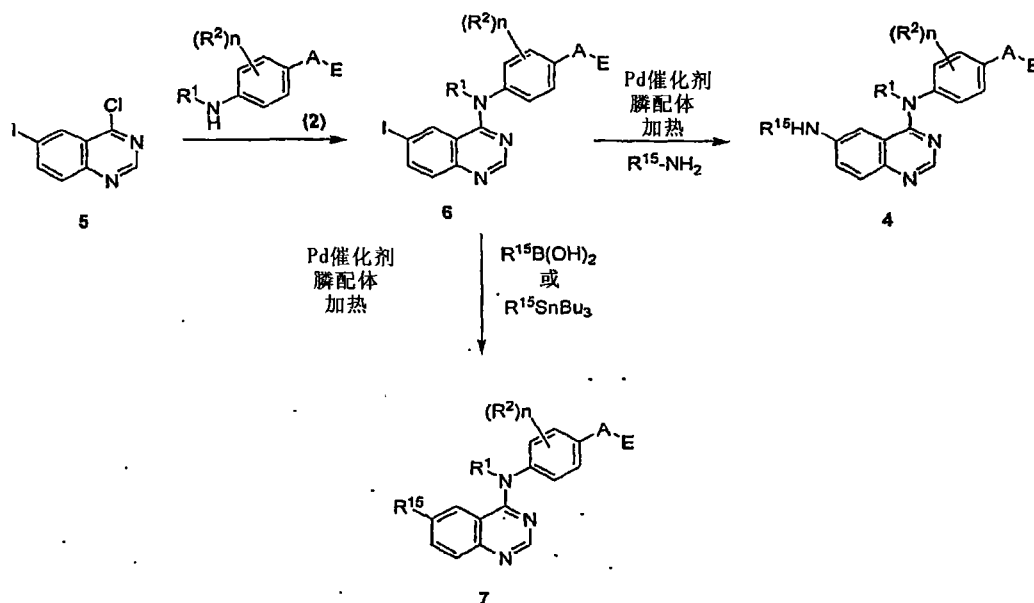
式 I 的化合物可以单独制备或者作为包含至少两个、5 到 1,000 个化合物、或 10 到 100 个化合物的化合物文库制备。式 I 的化合物的文库可以通过本领域技术人员已知的方法，使用液相或固相化学，通过组合的“分配和混合”方法制备或通过多重平行合成制备。因此，根据本发明的另一个方面，提供了包括至少 2 种化合物、或其可药用盐的化合物文库。

对于说明性的目的，方案 1-7 显示了制备本发明的化合物以及关键中间体的一般方法。关于各个反应步骤的更详细说明，参见以下实施例部分。本领域技术人员理解，存在其它合成路线可用于合成本发明的化合物。尽管在方案中和以下的讨论中描述了具体的起始原料和试剂，但是可以容易地替换为其它起始原料和试剂，以提供各种衍生物和/或反应条件。另外，通过如下所述的方法制备的许多化合物可以根据本发明的公开使用本领域技术人员公知的常规的化学方法进行进一步的修饰。



方案 1

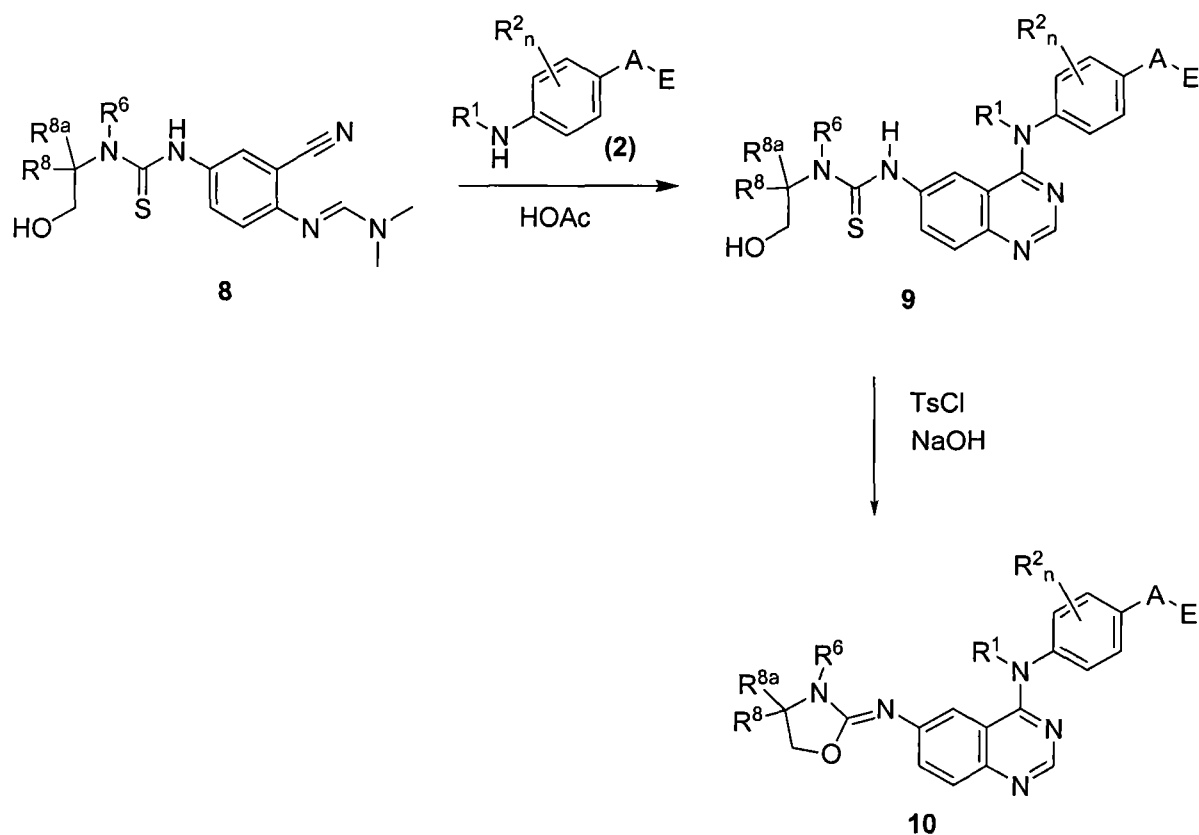
方案 1 举例说明了本发明的“N-连接的”喹唑啉化合物(4)的合成, 其中 A 和 E 如本文中定义的。根据方案 1, 4-苯胺基-6-硝基-喹唑啉(3)的制备可以使适当的苯胺(2)与在 4 位被适合的离去基团例如氯化物取代的喹唑啉(1)在标准偶联条件下反应。偶联反应可以在各种溶剂中进行, 例如 tBuOH、IPA 或 DCE, 并且可能需要高温和可能需要弱碱, 例如 EtN(iPr)₂。在一个实施例中, 反应在被加热到 80℃ 的 IPA 和 DCE 的混合物中进行。化合物(3)的硝基的还原可以通过本领域中已知的各种标准的还原方法进行, 例如 Pd/C 和 H₂、Pd/C 和肼、Pt/C 与 NaOH 和 H₂、Zn/AcOH、Zn/NH₄Cl 或 Fe/HOAc。在一个实施例中, 使用 Pd/C 和 H₂ 进行还原。在 R² 为卤素时, 还原可以使用 Pt/C 与 NaOH 和 H₂ 或 Zn/NH₄Cl 实现。得到的苯胺可以与卤化物偶联, 或者与其它适合的亲电子试剂例如醛、酰基氯等反应, 以提供化合物(4)。这些反应可能需要适合的碱和/或高温。



方案 2

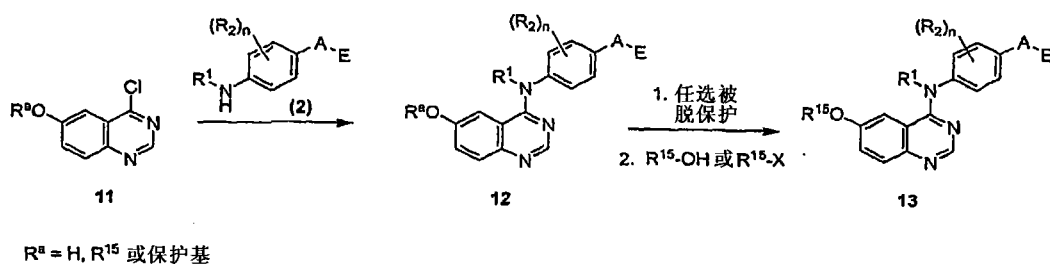
方案 2 举例说明了本发明的“N-连接的”喹唑啉化合物(4)的可供选择的合成路线, 其中 A 和 E 如本文中定义的。根据方案 2, 可以使用 4-氯-6-碘喹唑啉(5)代替方案 1 中的 4-氯-6-硝基喹唑啉(1), 制备 4-苯胺基-6-碘喹唑啉(6)。得到的碘喹唑啉(6)与适合的胺 R¹⁵NH₂ 进行钯

介导的交叉偶联反应以得到化合物 4 可以通过用钯催化剂例如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、膦配体和碱在适合的有机溶剂例如 THF、DME 或甲苯中处理完成。在一个实施例中，偶联反应使用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、X-PHOS 和 Cs_2CO_3 在 THF 中和加热到 65°C 完成。方案 2 还说明了 C-连接的化合物(7)的制备。这些类似物可以使用本领域公知的标准的 Suzuki 或 Stille 反应条件通过钯介导的与硼酸或有机锡化合物的交叉偶联反应从化合物(6)制备。



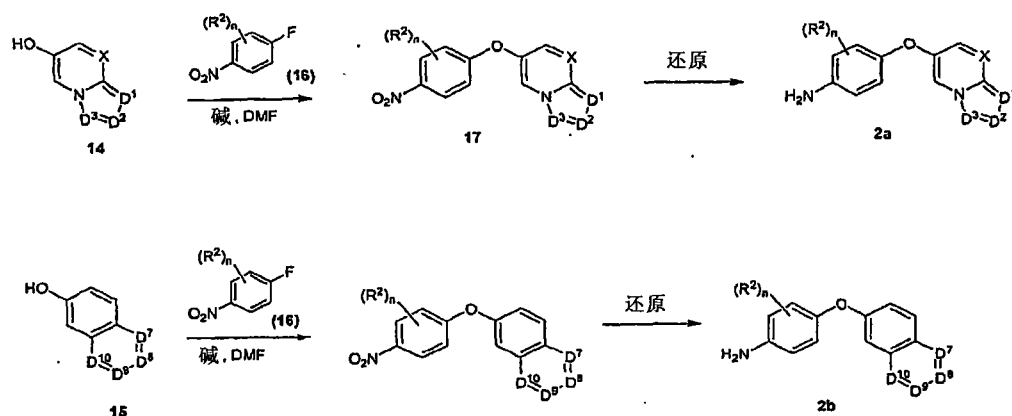
方案 3

方案 3 举例说明了“N-连接的”噻唑啉-喹唑啉化合物的合成路线，其中 A 和 E 如本文中定义的。根据方案 3，脒(8)可以与适合的苯胺(2)在酸例如 HOAc 的存在下在适合的有机溶剂例如乙酸异丙基酯(IPAc)中缩合，得到硫脒(9)。噻唑啉(10)可以通过使硫脒(9)在各种条件下环化制备，例如，用含 TsCl 和 NaOH 水溶液的 THF 处理硫脒(9)。



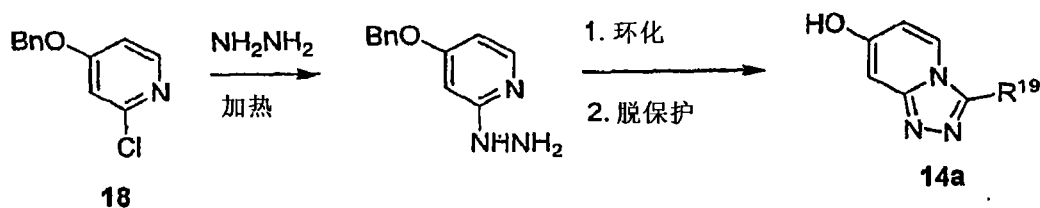
方案 4

方案 4 举例说明了本发明的醚连接的喹啉(13)的合成, 其中 A 和 E 如本文中定义的。根据方案 4, 4-氯-6-氧基-喹啉(11)可以与适合的苯胺(2)在如方案 1 所述的标准偶联条件下反应以提供化合物(12)。化合物(11)的氧部分可以被各种 R^a 基团取代, 其中 R^a 为 H、R¹⁵ 或适合的醇保护基如酰基。在与苯胺反应之后, 任选的保护基可以在适合的条件下去除, 例如在乙酸酯保护基的情况中用含氨的 MeOH 除去。化合物(12)的羟基可与适合的烷基卤化物 R¹⁵-X 和适当的碱例如 K₂CO₃、Cs₂CO₃ 或 Cs(OH)₂ 在有机溶剂例如 DMF 或丙酮中偶联, 以提供化合物 13。在一个实施例中, 烷基化使用 Cs₂CO₃ 作为碱在 DMF 中使用 R¹⁵-Br 进行。或者, 如果醇已经被转化为活化的离去基团例如甲苯磺酸酯, 则可以使用 R¹⁵-OH 代替 R¹⁵-X。在又一个方法中, 12 的羟基可以与醇 R¹⁵-OH 在标准 Mitsunobu 条件下偶联, 例如在 THF 中的 DIAD/PPh₃ 条件下, 以提供化合物 13。



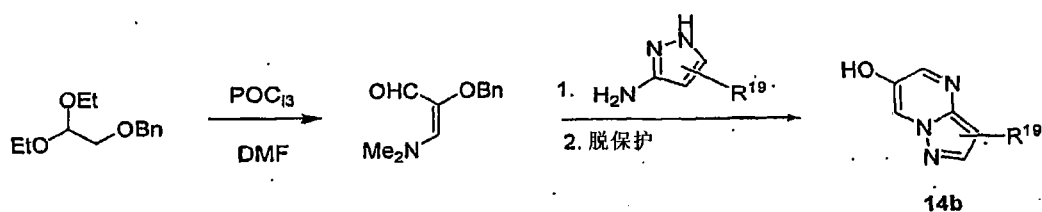
方案 5

方案 5 举例说明了分别从酚(14)和(15)制备适合用于方案 1-4 的苯胺中间体(2a)和(2b)的方法。酚(14)和(15)为市售的或在文献中已知,或者可以通过标准方法由本领域技术人员制备。酚(14)可与任选被取代的 4-氟代硝基苯(16)和适合的碱例如 K_2CO_3 、 NaH 、或 Cs_2CO_3 在极性有机溶剂例如 DMF 中在高温反应,以提供偶联产物(17)。在一个实施例中,酚(14)与任选被取代的 4-氟代硝基苯(16)在 Cs_2CO_3 的存在下在 DMF 中在 $80^\circ C$ 反应。化合物(17)的硝基可以使用标准的还方法例如 Pd/C 和 H_2 、 Pd/C 和 肼、 Pt/C 与 $NaOH$ 和 H_2 、 $Zn/AcOH$ 、 Zn/NH_4Cl 或 $Fe/HOAc$ 还原为期望的苯胺化合物(2a)。在一个实施例中,还原使用 Pd/C 和 H_2 (40 psi)完成。在 R_2 为卤素时,还原可以使用 Pt/C 与 $NaOH$ 和 H_2 或 Zn/NH_4Cl 完成。可以按类似方式从酚(15)制备化合物(2b)。



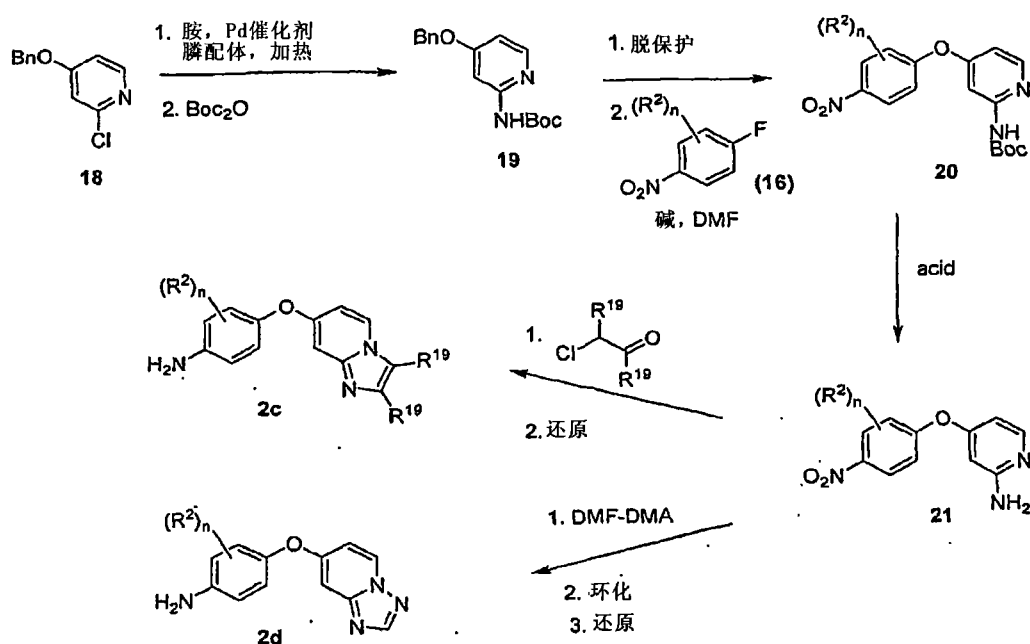
方案 6

方案 6 举例说明制备适合用于方案 5 的酚中间体(14a)的方法。可以使氯-吡啶(18)与肼在例如吡啶中在 $80^\circ C$ 反应。然后使得到的化合物与羧酸等价物例如原甲酸三乙酯或三甲氧基甲烷和酸例如 HCl 、 $HOAc$ 或 4-甲基苯磺酸反应。在一个实施例中,使用三甲氧基甲烷和 4-甲基苯磺酸进行环化,得到三唑。可以在标准条件下例如 Pd/C 和 H_2 除去苄基,得到(14a)。



方案 7

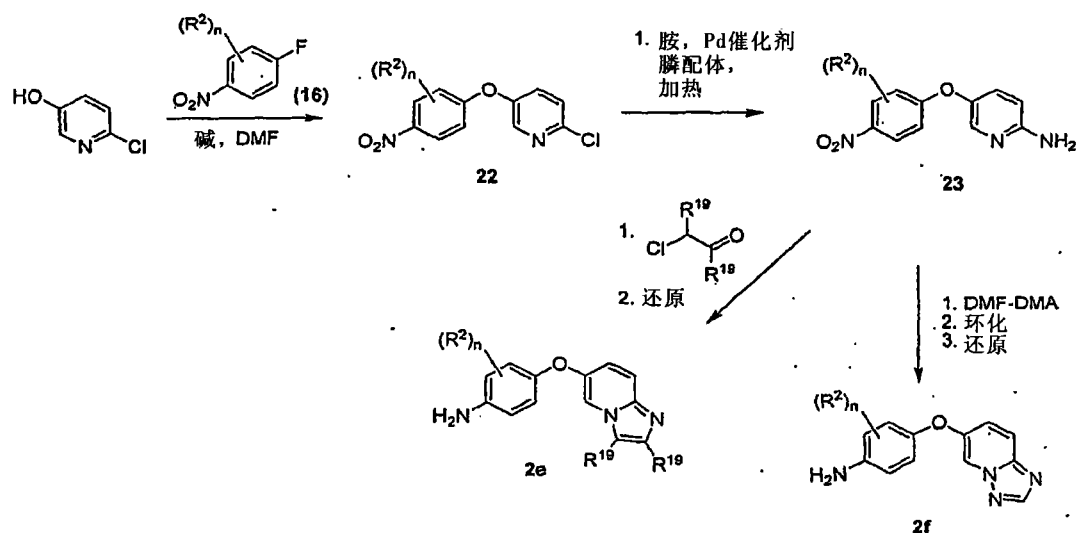
方案 7 举例说明制备适合用于方案 5 的酚中间体(14b)的方法。适当取代的缩醛可以与 DMF 和 POCl_3 反应, 以提供二甲基氨基-丙烯醛中间体。从该中间体向吡唑并嘧啶的转化可以通过用任选被取代的 1H-吡唑-3-胺在碱中在高温下例如在 60°C 在含 NaOMe 的 MeOH 中处理进行。可以在标准条件例如 Pd/C 和 H_2 下将苄基除去, 得到(14b)。



方案 8

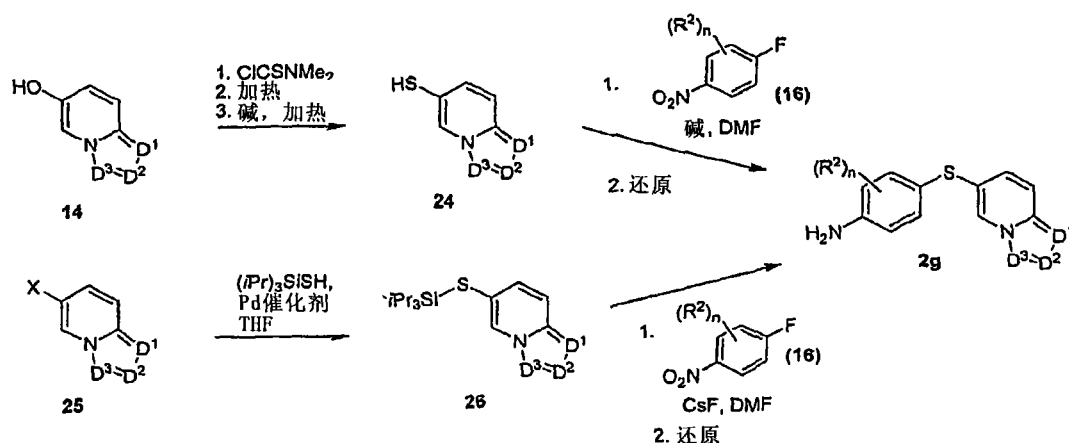
方案 8 举例说明适合用于方案 1-4 的苯胺中间体(2c)和(2d)的制备。根据方案 8, 2-氯-4-苄基氧基-吡啶(18)与适合的胺进行交叉偶联得到化合物(19)可以通过用钯催化剂例如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、膦配体和碱在适合的有机溶剂例如 THF、DME 或甲苯中处理完成。在一个实施例中, 偶联使用 LHMDS 与 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、含 X-PHOS 和 Cs_2CO_3 的 THF 并且加热到 65°C 完成。得到的 2-氨基吡啶可以任选地在标准条件下例如含 Boc_2O 的 tBuOH 条件下被保护为 Boc-氨基甲酸酯。化合物(19)的苄基可以在标准条件下被除去, 例如使用 Pd/C 和 H_2

除去。得到的酚然后如方案 5 中所述与任选被取代的 4-氟代-硝基苯(16)反应，得到偶联产物(20)。化合物(20)的 Boc 基团可以用酸除去，例如使用在 DCM 中的 TFA 除去。脱保护的 2-氨基吡啶(21)可以通过与适当取代的 2-卤代-羰基化合物反应转化为咪唑并吡啶衍生物。例如，化合物(21)可以与氯乙醛、氯丙酮、或 2-氯丙醛在 THF 中加热到回流进行反应。从化合物(21)向三唑并吡啶的转化可以通过两步骤方法实现，该方法包括(21)与二甲基甲酰胺二甲基缩醛缩合以提供 N,N-二甲基-甲脒衍生物，然后使其与羟基胺磺酸反应以提供三唑并吡啶。可以如方案 5 中所述实现相应的硝基的还原，以提供化合物(2c)和(2d)。



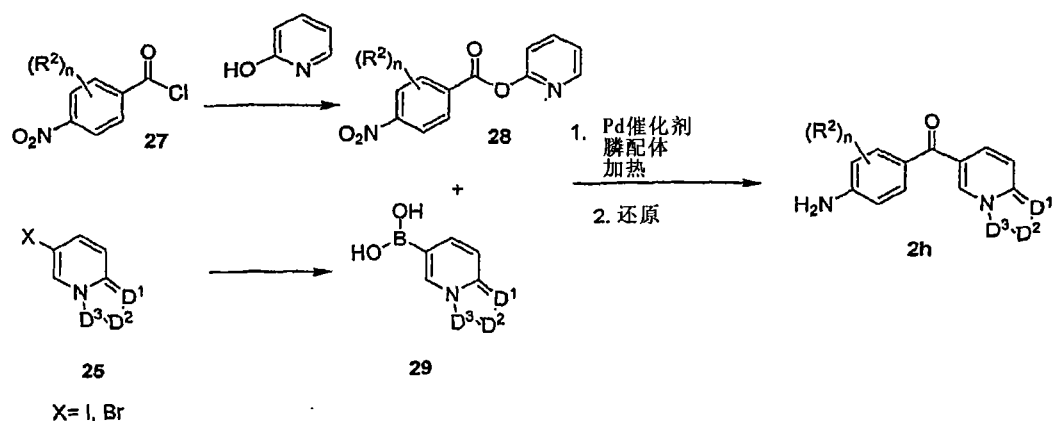
方案 9

方案 9 举例说明合成适合用于方案 1-4 的中间体苯胺化合物(2e)和(2f)的可供选择的合成方法。根据方案 9，如方案 5 所述使 2-氯-5-羟基吡啶与任选被取代的 4-氟代硝基苯(16)反应。氯衍生物(22)可以如方案 8 所述在钯介导的交叉偶联条件下被转化为氨基衍生物(23)。使用化合物(23)以提供咪唑并吡啶或三唑并吡啶的转化可以如方案 8 中所述在适合的条件下进行。可以如方案 5 所述将相应的硝基还原以提供化合物(2e)和(2f)。



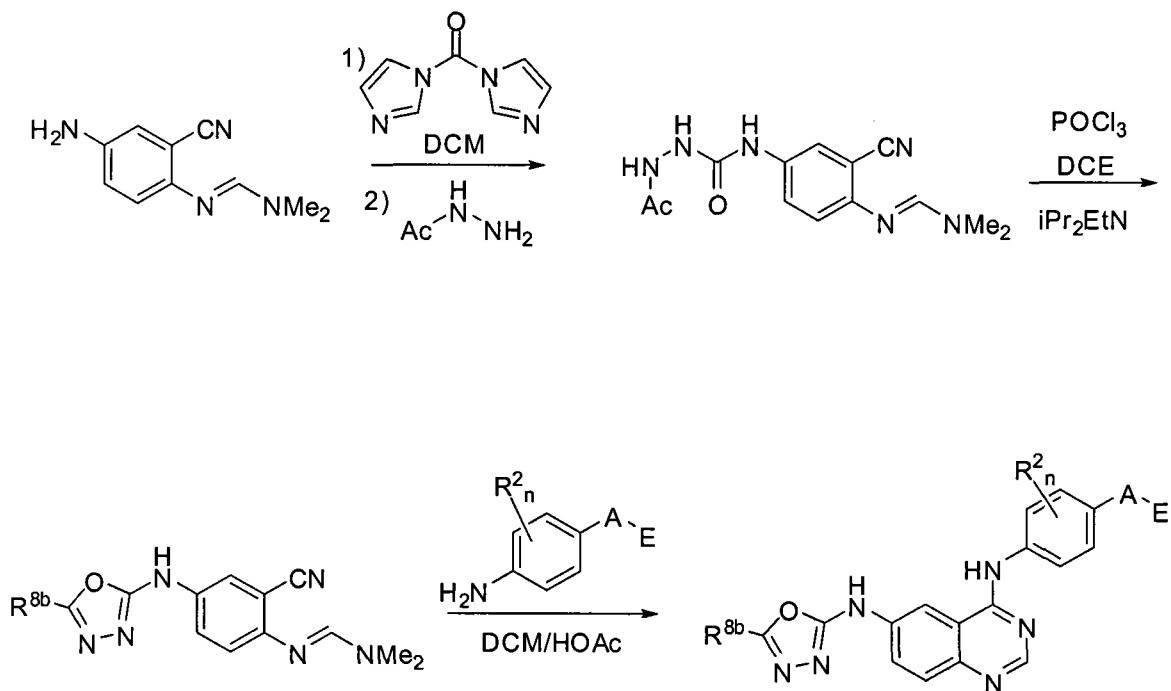
方案 10

方案 10 举例说明适合用于方案 1-4 的中间体苯胺化合物(2g)的可选择的合成方法。根据方案 10, 酚取代的苯并稠合的杂环(14)和(25)可以与二甲基硫代氨基甲酸氯和碱例如 NaH 在 THF 中在加热到回流条件下进行反应。通过在二苯基醚中加热到高温例如 200℃ 实现得到的硫代羰基氨基甲酸酯的重排。然后将产物在碱性条件下水解, 例如在加热到回流条件下的含 KOH 的 MeOH 中。然后硫醇(24)可如方案 5 中所述与任选被取代的 4-氟代硝基苯(16)反应。硝基的还原可以如方案 5 中所述实现, 例如用 Fe/HOAc 或 Zn/NH₄Cl, 以提供化合物(2g)。合成苯胺(2g)的替代方法包括使其中 X = Br 的卤取代的稠合杂环化合物(25)与 $(i\text{Pr})_3\text{SiSH}$ 和钯催化剂例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 在 THF 中和加热到回流条件下进行反应。得到的被保护的硫醇(26)可以脱甲硅烷基并原地与任选被取代的 4-氟代硝基苯(16)与氟化物源例如 CsF 在 DMF 中反应。在标准反应条件下实现硝基的还原得到(2g)。



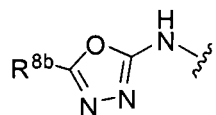
方案 11

方案 11 举例说明制备适合用于方案 1-4 的苯胺(2h)的方法。根据方案 11, 酰基氯(27)与 2-吡啶酮和碱反应, 得到酯(28), 例如与含 Et_3N 的 DCM。硼酸(29)通过标准条件从卤取代的稠合杂环(25)制备, 例如在低温下用 $nBuLi$ 处理, 随后用 $B(OMe)_3$ 处理。然后将化合物(28)与硼酸(29)在钯介导的交叉偶联条件下例如 $Pd(OAc)_2$ 、 PPh_3 和二氧杂环己烷并且加热到 $50^\circ C$ 下进行偶联(Tatamidani, H.、Kakiuchi, F.、Chatani, N., Org. Lett. 2004, 6, 3597)。得到的硝基化合物可以如方案 5 所述在标准条件下还原, 例如 $Fe/HOAc$ 或 Zn/NH_4Cl , 以提供化合物(2h)。

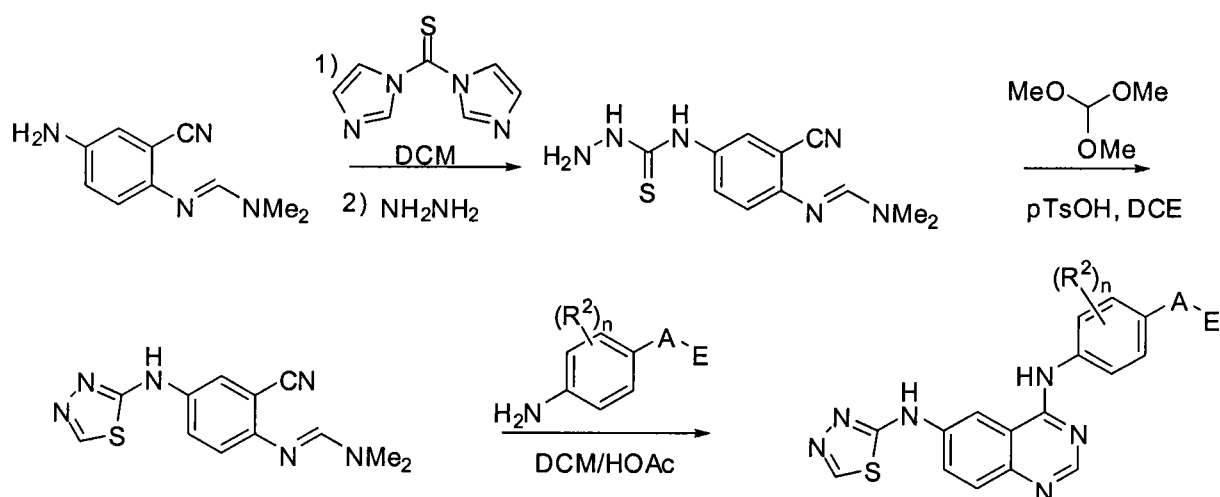


方案 12

方案 12 表示制备式 I 的化合物的方法,其中和 A 和 E 如本文中定义的,环 B 为稠合的苯并环并且 R^3 为下式的 Z 基团:

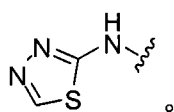


其中 R^{8b} 为 H 或甲基。



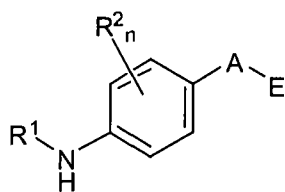
方案 13

方案 13 表示制备式 I 的化合物的方法,其中和 A 和 E 如本文中定义的,环 B 为稠合的苯并环并且 R^3 为下式的 Z 基团:



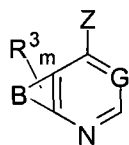
式 I 的化合物可以通过本领域已知的反应方法制备或者通过与本领域已知的那些相似的方法制备。本发明还提供制备式 I 的化合物的方法,其包括:

(a)使式(F1)的化合物



(F1)

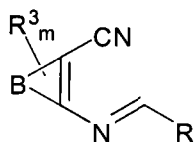
与式(F2)的化合物反应



(F2)

其中 Z 表示离去原子或离去基团；或

(b)对于其中 G 为 N 的式 I 的化合物，使式(F3)的化合物



(F3)

其中 R 表示叔氨基例如二(1-6C)烷基氨基例如二甲基氨基，

与式(F1)的化合物反应；如有必要，随后将式 I 的化合物转化为具有不同的 R³ 的另外式 I 的化合物。

更具体地，本发明提供制备式 I 的化合物的方法，其包括：

(c)对于其中 R³ 为 -NHR^x 和 R^x 为 R¹⁵ 或 -C(O)R¹⁵，并且 R¹⁵ 如对于式 I 所定义的式 I 的化合物，使其中 R³ 为 -NH₂ 的相应的式 I 的化合物与烷基化试剂或酰化试剂 R¹⁵-X¹ 反应，其中 R¹⁵-X¹ 为酸或其活性衍生物(例如 R¹⁵C(O)Cl)或，其中 X¹ 为离去基团例如卤素，任选地在碱的存在下进行反应；或

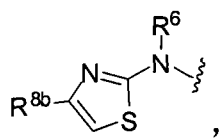
(d)对于其中 R³ 为 -NHR¹⁵ 和 R¹⁵ 如对于式 I 所定义的式 I 的化合物，使相应的其中 R³ 为碘基的式 I 的化合物与式 R¹⁵NH₂ 的化合物在钯催化剂和膦配体的存在下反应；或

(e)对于其中 R³ 为 R¹⁵ 和 R¹⁵ 如对于式 I 所定义的式 I 的化合物，使相应的其中 R³ 为碘基的式 I 的化合物与式 R¹⁵B(OH)₂ 或 R¹⁵SnBu₃ 的化合物在钯催化剂和膦配体的存在下反应；或

(f)对于其中 R^3 为 OR^{15} 和 R^{15} 为烷基、烯基、或炔基的式 I 的化合物, 使相应的其中 R^3 为 OH 的式 I 的化合物与 $R^{15}-X^2$ 在碱的存在下反应, 其中 R^{15} 为烷基、烯基或炔基和 X^2 为离去基团; 或

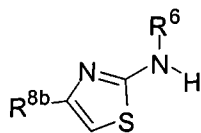
(g)对于其中 R^3 为 OR^{15} 和 R^{15} 为烷基、烯基或炔基的式 I 的化合物, 使相应的其中 R^3 为 $-OR^{15a}$ 和 $-OR^{15a}$ 为磺酸酯基团例如甲苯磺酸酯基团的式 I 的化合物与式 $R^{15}OH$ 的化合物在碱的存在下反应; 或

(h)对于其中 R^3 为式(F3)的基团的式 I 的化合物



(F3)

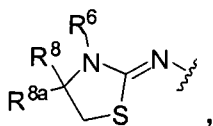
使相应的其中 R^3 为碘基的式 I 的化合物与式(F4)的化合物



(F4)

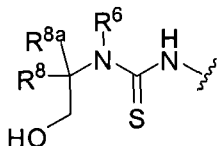
在钯催化剂、膦配体和碱的存在下反应; 或

(i)对于其中 R^3 为式(F5)的基团的式 I 的化合物



(F5)

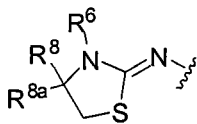
其中 R^6 为甲基, 使相应的其中 R^3 为式(F6)的基团的式 I 的化合物



(F6)

其中 R^6 为甲基, 在碱和磺酰氯例如甲苯磺酰氯的存在下环化; 或

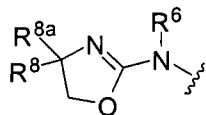
(j)对于其中 R^3 为式(F5)的基团的式 I 的化合物



(F5)

其中 R^6 为 H, 使相应的其中 R^3 为式(F6)的基团的式 I 的化合物,
其中 R^6 为 H, 在偶氮二羧酸二异丙酯和膦配体例如 PPH_3 的存在下环化;
或

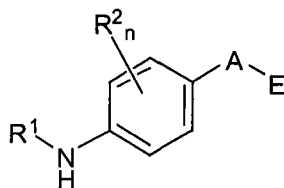
(k) 对于其中 R^3 为式(F7)的基团的式 I 的化合物



(F7)

其中 R^6 为 H, 使相应的其中 R^3 为式(F6)的基团和 R^6 为 H 的式 I 的化合物在碱和磺酰氯的存在下反应。

上述方案中描述的和在实施例描述的某些中间体被认为是新颖的并且作为本发明的另一个方面提供。具体地, 本发明另外提供式(F1)的化合物



(F1)

其中 R^1 、 R^2 、A、E 和 n 如对于式 I 定义的。式(F1)的化合物可用于制备药用化合物例如式 I 的 ErbB 抑制剂。

在制备式 I 的化合物时, 可能需要保护中间体中的远距离官能度(例如, 伯胺或仲胺、醇等)。对于这种保护的需要取决于远距离官能度的性质和制备方法的条件而改变。适合的氨基-保护基(NH-Pg)包括乙酰基、三氟乙酰基、丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(CBz)和 9-苄基亚甲基氧羰基(Fmoc)。对于这种保护的需要可由本领域技术人员容易地确定。关于保护基和它们的用法的一般说明, 参见 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

分离方法

在用于制备式 I 的化合物的任何合成方法中, 将反应产物互相分

离或从起始原料分离可能是有利的。通过本领域中常见的技术将每个步骤或系列步骤的期望产物分离和/或纯化到期望的均质程度。这种分离涉及例如多相提取、从溶剂或溶剂混合物结晶、蒸馏、升华、或色谱分离。色谱分离可以涉及许多方法，包括：反相和正相；分子排阻；离子交换；高压、中压和低压液相色谱方法和装置；小规模分析；模拟流化床(SMB)和制备性薄层或厚层色谱法、以及小型的薄层和快速色谱法的技术。

另一类分离方法涉及用选择的试剂处理反应混合物，以结合期望的产物、未反应的起始原料、反应副产品等，或以其它方式使其为可分离的。这种试剂包括吸附剂或吸收剂，例如活性碳、分子筛、离子交换介质等。或者，该试剂在碱性物质的情况中可以是酸、在酸性物质的情况中可以是碱、可以是结合试剂例如抗体、结合蛋白、选择性螯合剂例如冠醚、液体/液体离子提取试剂(LIX)、等等。

适合的分离方法的选择根据所涉及的材料性质而定。例如，在蒸馏和升华时取决于沸点和分子量、在色谱分离法时取决于有无极性官能团、在多相提取的酸性和碱性介质中取决于物质的稳定性、等等。本领域技术人员会采用最有可能实现期望分离的技术。

可以通过本领域技术人员公知的方法例如色谱分离法和/或分步结晶法，根据非对映体混合物的物理化学差异将它们分离为单独的非对映体。对映体的分离可以通过与适当的光学活性化合物(例如，手性助剂例如手性的醇或 Mosher 酰氯)将对映体转化为非对映体的混合物、分离非对映体并且将单独的非对映异构体转化(例如，水解)为相应的纯的对映体。此外，本发明的一些化合物可能是阻转异构体(例如，被取代的联芳基)并且被认为是本发明的一部分。对映体还可以通过使用手性 HPLC 柱进行分离。

可以通过使用如下方法拆分外消旋混合物得到实质上不含其立体

异构体的单独的立体异构体(例如, 对映异构体), 所述方法例如使用光学活性的拆分试剂形成非对映体 (Eliel, E. 和 Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr.,(1975)113(3):283-302)。本发明的手性化合物的外消旋混合物可以通过任何适合的方法分离, 包括(1)与手性化合物形成离子的、非对映体的盐并且通过分步结晶或其它方法分离, (2)与手性的衍生化试剂形成非对映体化合物, 分离非对映体, 并且转化为纯的立体异构体, 和(3)直接在手性条件下分离实质上纯的或富集的立体异构体。参见: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York(1993)。

根据方法(1), 可以通过使对映纯的手性碱例如番木鳖碱、奎宁、麻黄碱、土的宁、 α -甲基- β -苯基乙基胺(苯丙胺)等与带有酸性官能度的不对称化合物反应形成非对映体盐。可以诱导非对映体盐, 以通过分步结晶法或离子色谱法分离。为了分离氨基化合物的光学异构体, 加入手性的羧酸或磺酸例如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸、或乳酸可以导致形成非对映体盐。

或者, 通过方法(2), 使要被拆分的底物与手性化合物的一个对映体反应, 以形成非对映体对(E 和 Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322)。可以通过使不对称化合物与对映纯的手性衍生化试剂例如薄荷基衍生物反应形成非对映体化合物、随后分离非对映体并且水解, 得到纯的或富集的对映体。测定光学纯度的方法涉及在碱的存在下产生外消旋混合物的手性酯例如薄荷基酯, 例如(-)-薄荷基氯甲酸酯或产生 Mosher 酯, α -甲氧基- β -(三氟甲基)苯基乙酸酯(Jacob III. J. Org. Chem.,(1982)47:4165)并且分析 ^1H NMR 光谱, 用于确定两种阻转异构的对映异构体或非对映体的存在。阻转异构化合物的稳定非对映体可以通过正相和反相色谱法分离, 随后进行分离阻转异构的萘基-异喹啉的方法(WO 96/15111)。通过方法

(3), 可以通过使用手性固定相的色谱法分离两种对映体的外消旋混合物("Chiral Liquid Chromatography"(1989)W. J. Lough, Ed., Chapman 和 Hall, New York; Okamoto, J. of Chromatogr.,(1990)513:375-378)。富集或纯化的对映体可以通过判别其它具有不对称碳原子的手性分子的方法(旋光度和圆二色性)辨别。

使用式 I 化合物的治疗方法

本发明的化合物可用作预防剂或治疗剂, 用于治疗通过调制或调节 I 型受体酪氨酸激酶和/或丝氨酸、苏氨酸、和/或双重特异性激酶介导的疾病。“有效量”意在表示化合物的量, 在将其对有需要的哺乳动物给予时, 足以引起对由一种或多种 I 型受体酪氨酸激酶和/或丝氨酸、苏氨酸、和/或双重特异性激酶的活性介导的疾病的疾病的治疗。因此, 例如选自式 I 的化合物或其溶剂合物、代谢物、或可药用的盐或前体药物的治疗有效量为足以调制、调节、或抑制一种或多种 I 型受体酪氨酸激酶和/或丝氨酸、苏氨酸、和/或双重特异性激酶活性, 使得由所述活性介导的疾病状况缓解或减轻。

术语“治疗”是指治疗和预防性措施, 其目的是预防或减慢(缩小)不期望的生理变化或病症。对于本发明的目的, 有益的或期望的临床结果包括但不限于症状减轻、疾病程度缩小、疾病状态稳定(即, 不恶化)、延迟或减缓疾病进展、改善或减缓疾病状态、和症状缓解(无论部分的或完全的), 无论可检测到的或不可检测到的。“治疗”还可以指与没有接受治疗的期望存活期相比延长存活期。需要治疗的那些包括已经患有病况或病症的那些以及倾向于患所述病况或病症的那些、或其中要预防所述病况或病症的那些。术语“医治”、“治疗”、或“处理”都包括预防疗法(即, 预防性的)和姑息疗法。

本发明的化合物具有抗细胞增殖性能, 其被认为是由于它们的 I 型(Class I)受体酪氨酸激酶抑制活性所导致。因此, 期望本发明的化合物可用于治疗单独或部分地由 I 型受体酪氨酸激酶介导的疾病或医学

状况,即该化合物可用于在需要这种治疗的温血动物中产生 I 型受体酪氨酸激酶抑制作用。因此,本发明的化合物提供特征在于抑制 I 型受体酪氨酸激酶的治疗恶性细胞增殖的方法,即,该化合物可用于产生单独或部分地由抑制 I 型受体酪氨酸激酶介所导的抗增殖作用。因此,期望本发明的化合物可通过提供抗增殖作用用于治疗癌症,特别是用于治疗 I 型受体酪氨酸激酶敏感性癌症,例如乳癌、肺癌、结肠癌、直肠癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、胰腺癌、和卵巢癌。还期待本发明的化合物可用于治疗其它细胞增殖性疾病例如银屑病。

因此,本发明的一个方面涉及用于治疗哺乳动物中过度增殖性疾病或异常细胞生长的药物组合物,其包括治疗有效量的本发明的化合物或其溶剂合物、代谢物、或可药用的盐或前体药物,以及可药用的载体。

术语“异常的细胞生长”和“过度增殖性疾病”在本申请中可互换地使用。

本文中使用的“异常的细胞生长”除非另有说明,是指独立于正常的调节机制的细胞生长(例如接触抑制的丧失)。或者包括例如以下异常生长:(1)通过表达突变的酪氨酸激酶或受体酪氨酸激酶的过度表达增殖的肿瘤细胞(肿瘤);(2)其中发生异常的酪氨酸激酶激活的其它增殖性疾病的良性和恶性细胞;(3)通过受体酪氨酸激酶增殖的任何肿瘤;(4)通过异常的丝氨酸-苏氨酸激酶活化增殖的任何肿瘤;和(5)其中发生异常的丝氨酸/苏氨酸激酶活化的其它增殖性疾病的良性和恶性细胞。

在一个实施方案中,异常的细胞生长为癌症。因此,本发明提供治疗癌症的方法,包括对有需要的哺乳动物给予治疗量的本发明的组合物。

在某些实施方案中,所述癌症选自肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、

头或颈癌、皮肤或眼内的黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、结肠癌、乳癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、何杰金氏病、食管癌、小肠癌、内分泌系统的癌症、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)的瘤、原发性 CNS 淋巴瘤、脊轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、或一种或多种前述癌症的组合。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物的胰腺炎或肾病(包括增殖性肾小球肾炎和糖尿病诱导的肾病)或用于治疗疼痛的药物组合物，其包括治疗有效量的本发明的化合物或其溶剂合物、代谢物、或可药用的盐或前体药物，和可药用的载体。

本发明还涉及用于治疗如上所述的哺乳动物的胰腺炎或肾病或用于治疗疼痛的方法，其包括对所述哺乳动物给予与可药用的载体组合的治疗有效量的本发明的化合物或其溶剂合物、代谢物、或可药用的盐或前体药物。

本发明还涉及用于预防哺乳动物中胚细胞植入的药物组合物，其包括治疗有效量的本发明的化合物或其溶剂合物、代谢物、或可药用的盐或前体药物，和可药用的载体。

本发明还涉及用于预防哺乳动物中胚细胞植入的方法，其包括对所述哺乳动物给予与可药用的载体组合的治疗有效量的本发明的化合物或其溶剂合物、代谢物、或可药用的盐或前体药物。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物的与血管发生或血管生成有关的疾病的药物组合物，其包括治疗有效量的本发明的化合物或其溶剂合物、代谢物、或可药用的盐或前体药物，和可药用的载体。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物的与血管发生或血管生成有关的疾病的方法，其包括对所述哺乳动物给予与可药用的载体组合的治疗有效量的本发明的化合物或其溶剂合物、代谢物、或可药用的盐或前体药物。这种疾病的实例包括但不限于肿瘤血管生成、慢性炎症性疾病或其它炎症性病况例如类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、炎性肠病、皮肤病如银屑病、湿疹和硬皮病、糖尿病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity)、年龄相关性黄斑变性、血管瘤、神经胶质瘤、黑素瘤、卡波济氏肉瘤，和卵巢、乳房、肺、胰腺、前列腺、结肠、和表皮样的癌症。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物的与炎症性疾病、自身免疫性疾病、破坏性骨病、增殖性病征、传染性疾病、病毒病、纤维化疾病或神经变性疾病有关的疾病或状况的药物组合物，其包括治疗有效量的本发明的化合物或其可药用的盐、前体药物或水合物，和可药用的载体。上述疾病和/或病况的实例包括但不限于类风湿性关节炎，动脉粥样硬化，炎性肠病，皮肤病如银屑病、湿疹、和硬皮病，糖尿病和糖尿病并发症，糖尿病性视网膜病，早产儿视网膜病，年龄相关性黄斑变性，血管瘤，慢性阻塞性肺病，特发性肺纤维化，过敏反应包括哮喘、过敏性鼻炎和特应性皮炎，肾病和肾衰竭，多囊肾病，急性冠状动脉综合症，充血性心力衰竭，骨关节炎，神经纤维瘤，器官移植排斥，恶病质和疼痛。

可以用本发明的组合物治疗的患者包括例如已经确诊为患有以下疾病的患者：银屑病、再狭窄、动脉粥样硬化、BPH、肺癌、骨癌、CMML、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内的黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、结肠癌、乳癌、睾丸癌、妇科肿瘤(例如，子宫肉瘤、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌或外阴癌)、何杰金氏病、食管癌、小肠癌、内分泌系统的癌症(例如甲状腺、甲状旁腺或肾上腺的癌症)、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢

性或急性白血病、幼年实体瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管的癌症(例如, 肾细胞癌、肾盂癌)、或中枢神经系统的赘生物(例如, 原发性 CNS 淋巴瘤、脊轴肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤)。

另外提供用作药物的式 I 的化合物, 所述药物用于治疗患有上述疾病和病况的哺乳动物例如人类的这种病症。还提供式 I 的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗患有上述疾病和病况的哺乳动物例如人类的这种病症。

联合治疗

本发明的化合物可用于与一种或多种例如如下所述的另外的药物联合使用。第二药物的剂量可以基于临床上使用的剂量进行适当地选择。本发明的化合物与第二药物的比例可以根据给药对象、给药途径、目标疾病、临床状况、联合治疗和其它因素适当地进行确定。在其中给药对象为人的情况中, 例如, 第二药物可以以每重量份的本发明化合物为 0.01 到 100 重量份的量使用。

在本发明的某些实施方案中, 治疗哺乳动物的异常细胞生长的方法包括对哺乳动物给予与选自以下类别的抗肿瘤药联合可有效治疗异常细胞生长的量的式 I 的化合物:

(i) 抗增殖药/抗肿瘤药及其组合, 如用于医疗肿瘤学的, 例如烷化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝基脲); 抗代谢物(例如, 抗叶酸物诸如例如, 氟代嘧啶类, 如 5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲、或在欧洲专利申请 239362 中公开的优选的抗代谢物之一, 例如 N-(5-[N-(3,4-二氢-2-甲基-4-氧代喹啉-6-基甲基)-N-甲基氨基]-2-噻吩甲酰基)-L-谷氨酸); 抗肿瘤抗生素(例如, 蒽环类如多柔比星、博来霉素、多柔比星、柔毛霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素 D 和普卡霉素); 抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱类如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨, 和紫杉类如紫杉酚和泰素帝); 拓扑异

构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素类, 如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、拓扑替康和喜树碱); 和有丝分裂驱动蛋白 KSP 抑制剂;

(ii)细胞生长抑制剂例如抗雌激素药(例如, 他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和 iodoxyfene); 雌激素受体减量调节物(例如, fulvestrant); 抗雄激素(例如, 比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特醋酸环丙氯地孕酮和 CASODEXTM(4'-氰基-3-(4-氟代苯基磺酰基)-2-羟基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙酰苯胺)); LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂(例如, 戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林); 孕激素类(例如, 醋酸甲地孕酮); 芳香酶抑制剂(例如, 阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑和依西美坦); 5 α -还原酶抑制剂例如非那雄胺; 和 p38 抑制剂例如在美国公开 2004/0176325、2004/0180896、和 2004/0192635 中公开的那些;

(iii)抑制癌细胞侵入的药物(例如, 金属蛋白酶抑制剂如马立马司他和尿激酶纤溶酶原活化剂受体功能的抑制剂;

(iv)生长因子功能抑制剂例如生长因子抗体、生长因子受体抗体((例如, 抗-erbB2 抗体曲妥珠单抗[HERCEPTINTM] 和抗-erbB1 抗体西妥昔单抗 [C225])/法尼基转移酶抑制剂/酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸-苏氨酸激酶抑制剂(例如, 表皮生长因子家族酪氨酸激酶的抑制剂例如 N-(3-氯-4-氟代苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼, AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼, OSI-774)和 6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟代苯基)-7-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033)); 血小板衍生生长因子家族的抑制剂; 肝细胞生长因子家族的抑制剂; 和 MEK 抑制剂例如 PD325901 和在美国专利公开 2004/0116710 中公开的那些;

(v)抗血管生成药, 例如抑制血管内皮细胞生长因子作用的那些(例如, 抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗[AVASTINTM]、例如在 PCT 公开 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856、和 WO 98/13354)中公开的那些化合物, 和通过其它机制起作用的化合物(例如, linomide、整合蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 功能抑制剂、MMP 抑制剂、COX-2 抑制剂和血管抑素);

(vi)血管破坏物质(vascular damaging agents)例如考布他汀 A4 和在 PCT 公开 WO 99/02166、WO 0/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、

WO 02/04434、和 WO 02/08213 中公开的化合物；

(vii)反义疗法(例如，涉及上述靶的那些，例如 ISIS 2503、和抗-ras 反义)；

(viii)基因治疗方法，包括例如 GVAXTM，替换异常基因例如异常的 p53 或异常的 BRCA1 或 BRCA2 的方法，GDEPT(基因指导的酶前体药物治疗)方法例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些，和增加患者对化学疗法或放射线疗法的耐受性的方法例如多药抗药性基因治疗；

(ix)干扰素；和

(x)免疫治疗方法，包括例如离体和体内方法，用于增加患者肿瘤细胞的免疫原性，例如用细胞因子例如白细胞介素 2、白细胞介素 4 或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子转染，降低 T 细胞无反应性的方法，使用转染的免疫细胞例如细胞因子转染的树状细胞的方法，使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗特应抗体的方法。

在一个实施方案中，药物联合配制剂或剂量给药方案的第二化合物优选具有与本发明化合物互补的活性，使得它们不会彼此不利地影响。这种药物适当地以对于预定目标是有效的量联合存在。因此，本发明的另一个方面提供组合物，其包括与例如本文中所述的第二药物联合的式 I 的化合物或其溶剂合物、代谢物、或可药用的盐或前体药物。

式 I 的化合物和另外的药学活性剂可以在单一的药物组合物中一起给予，或者分别地给予，并且在分别给予时，可以同时或以任何次序给予。这种按次序给药可以在时间上接近或远离。选择式 I 的化合物和其它药学第二化疗剂的量和给药的相对时间以便实现期望的联合治疗效果。

任何上述共同给药药物的适合剂量为目前使用的那些，并且由于新确定的药物与其它化疗剂或治疗的联合作用(协同作用)，可以降低剂量。

联合治疗可以提供“协同作用”并且证明是“具有协同作用”，即，在将活性成分一起使用时实现的效果大于分别使用化合物时所产生的效果之和。在如下情况中可以得到协同效应，(1)将活性成分共同配制并且在组合的单位剂量配制剂中同时递送；(2)活性成分作为单独的配制剂交替或并行地递送；或(3)活性成分通过某些其它方案递送。在以交替治疗递送时，在将化合物连续地给药或递送时可以得到协同效应，例如在单独的注射器中通过不同的注射给药。通常，在交替治疗过程中，将各种活性成分的有效剂量连续地给药，即，顺序地给药，而在联合治疗中，将两种或多种活性成分的有效剂量一起给药。

本发明的化合物可以例如与另外的药物例如用于的治疗剂联合应用。

式 I 的化合物的给药

本发明的化合物可以通过适合于被治疗状况的任何途径给药。适合的途径口服、非肠道(皮下、肌肉内、静脉内、动脉内、皮内、鞘内、和硬膜外)、透皮、直肠、经鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道、腹膜内、肺内、和鼻内。应该理解，优选的途径可根据例如接受者的状况而改变。在将化合物口服给药时，可以将其与可药用的载体或赋形剂一起配制为丸剂、胶囊、片剂等。在将化合物非肠道给药时，可以将其与可药用的非肠道媒介物配制为单元剂量的可注射形式，如以下详述的。

药物制剂

为了将式 I 的化合物或其可药用的盐、溶剂合物、代谢物或前体药物用于治疗(预防性治疗)哺乳动物包括人类，通常根据标准的药学实践将其配制为药物组合物。根据本发明的这个方面，提供了药物组合物，其包括与可药用的稀释剂或载体结合的式 I 的化合物或其可药用的盐、溶剂合物、代谢物、或前体药物。

本发明的药物组合物将以符合良好医疗实践(good medical practice)的方式配制、剂量和给药,即,给药的量、浓度、时间表、过程、媒介物和途径符合良好医疗实践。在本文中考虑到的因素包括要治疗的具体病症、要治疗的具体哺乳动物、单独的患者的临床状况、病症的原因、递送药物的位置、给药方法、给药时间表、和执业医师已知的其它因素。要给药的化合物的治疗有效量受这种考虑的控制,并且是预防、改善或治疗组织所述病症所需的最小量。本发明的化合物典型地配制为药物剂型,以提供可容易控制的药物剂量并且使患者顺从于指定的治疗方案。

此处所用的组合物优选为无菌的。特别地,用于体内给药的配制剂必须是无菌的。这种灭菌容易地通过例如过滤通过无菌过滤膜来实现。化合物通常可以作为固体组合物、冻干配制剂或作为水溶液储存。

本发明化合物的药物制剂可以制备为用于各种给药途径和给药形式。例如,可以任选地将具有期望纯度的式 I 的化合物与可药用的稀释剂、载体、赋形剂或稳定剂混合 (Remington's Pharmaceutical Sciences(1980)16th edition, Osol, A. Ed.)以冻干制剂、研磨的粉剂、或水溶液的形式。配制可通过在环境温度、在适合的 pH、和在期望的纯度下与生理学可接受的载体(即,对于接受者无毒的载体)以采用的剂量和浓度混合来进行。配制剂的 pH 主要取决于化合物的具体用途和浓度,但是可以为约 3 到约 8。在 pH 5 的乙酸盐缓冲液中的配制剂是适合的实施方案。可以使用常规的溶解和混合操作制备制剂。例如,在一种或多种上述的赋形剂的存在下将本发明的散装药物物质(即,本发明的化合物或该化合物的稳定形式(例如,与环糊精衍生物或其它已知的络合剂络合的))溶解于适合的溶剂中。

使用的具体载体、稀释剂或赋形剂取决于要采用本发明的化合物的手段和目的。溶剂通常基于本领域技术人员认为对哺乳动物给予是安全的(GRAS)溶剂进行选择。通常,安全的溶剂是无毒的含水溶剂,

例如水和可溶解于水或可与水混溶的其它无毒溶剂。适合的含水溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如, PEG 400、PEG 300)等, 及其混合物。可接受的稀释剂、载体、赋形剂和稳定剂在采用的剂量和浓度下对接受者是无毒的, 并且包括缓冲剂, 例如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸; 抗氧化剂, 包括抗坏血酸和蛋氨酸; 防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵; 氯化六甲双铵; 苯扎氯铵、苄索氯铵; 苯酚、丁醇或苄醇; 对羟基苯甲酸烷基酯类例如, 对羟基苯甲酸甲酯或丙酯; 儿茶酚; 间苯二酚; 环己醇; 3-戊醇; 和间甲酚); 低分子量(低于约 10 个残基)的多肽; 蛋白质, 例如血清清蛋白、明胶、或免疫球蛋白; 亲水聚合物, 例如聚乙烯吡咯烷酮; 氨基酸, 例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸、或赖氨酸; 单糖、二糖和其它碳水化合物, 包括葡萄糖、甘露糖、或糊精; 螯合剂, 例如 EDTA; 糖类, 例如蔗糖、甘露醇、海藻糖、或山梨醇; 成盐的平衡离子, 例如钠; 金属复合物(例如, Zn-蛋白复合物); 和/或非离子型表面活性剂, 例如 TWEEN™、PLURONICS™、或聚乙二醇(PEG)。制剂还可以包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、遮蔽剂(opaqueing agents)、助流剂、操作助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂和其它已知提供药物(即, 本发明的化合物或其药物组合物)的美观或有助于药物产品(即, 药物)生产的添加剂。也可以将活性的药物成分截留在分别通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊, 例如, 羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊中、截留在胶态药物递送系统中(, 脂质体、白蛋白微球体、微乳剂、纳米颗粒和毫微囊剂)或截留在巨乳液中 (macroemulsion)。这种技术公开在 Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed.(1980)中。“脂质体”是可用于将药物(本文公开的化合物和任选的化疗剂)递送给哺乳动物的由各种类型脂质、磷脂和/或表面活性剂组成的小泡囊。脂质体的组分通常布置为双分子层形式, 与生物膜的脂质排列相似。

可以制备式 I 的化合物的持续释放制剂。持续释放制剂的适合的

实例包括包含化合物的固体疏水性聚合物的半透性基质，该基质为成形制品的形式，例如薄膜或微胶囊。持续释放基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如，聚(2-羟基乙基-甲基丙烯酸酯)、或聚(乙烯基醇))、聚交酯(美国专利 3,773,919)、L-谷氨酸和 γ -乙基-L-谷氨酸盐的共聚物、不可降解的乙烯基-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-羟基乙酸共聚物例如 LUPRON DEPOT™(由乳酸-羟基乙酸共聚物和醋酸亮内瑞林组成的可注射的微球体)和聚-D-(-)-3 羟基丁酸。

式 I 的化合物的药物组合物可为无菌的可注射制剂的形式，例如无菌的可注射的水或油悬浮液。这种悬浮液可以根据已知的技术使用上述的适当的分散剂或润湿剂和助悬剂配制。无菌的可注射制剂也可为在无毒的非肠道可接受的稀释剂或溶剂中无菌的可注射溶液或悬浮液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液，或制备为冻干的粉末。可使用的可接受的介质和溶剂之一是水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外，通常可以使用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任何温和的固定油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外，脂肪酸例如油酸可以同样地用于制备注射剂(injectables)。

适于非肠道给药的药物制剂包括含水和无水的无菌注射溶液，其可以抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预定接受者的血液等渗的溶解物；和含水和无水的无菌悬浮液，其可以包括助悬剂和增稠剂。

本发明的组合物也可以为适合口服使用(例如作为片剂、菱形片、硬或软的胶囊、水或油的悬浮液、乳剂、可分散性粉剂或颗粒、糖浆或酏剂)、适合局部使用(例如作为霜剂、软膏、凝胶剂、或水或油溶液或悬浮液)、用于通过吸入给药(例如作为细分散的粉剂或液体气雾剂)、用于通过吹入给药(例如作为细分散的粉剂)的形式。

用于片剂制剂的适合的可药用的赋形剂包括例如惰性的稀释剂例如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙；造粒剂和崩解剂例如玉米淀粉或

藻酸(alginate); 粘合剂例如淀粉; 润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉; 防腐剂, 例如对羟基苯甲酸乙基或丙基酯; 和抗氧化剂例如抗坏血酸。片剂制剂可为未被包衣或者被包衣, 用以改变它们的崩解和随后活性成分在胃肠道内的吸收, 或者用以改善它们的稳定性和/或外观, 在任一情况中都使用本领域公知的常规的包衣剂和方法。

用于口服使用的组合物可为硬胶囊的形式, 其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或白陶土混合, 或者作为软胶囊, 其中活性成分与水或油例如花生油、液状石蜡、或橄榄油混合。

水悬浮液通常包含细粉末形式的活性成分以及一种或多种助悬剂, 例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶; 分散剂或润湿剂, 例如卵磷脂或烯化氧与脂肪酸的缩合产物(例如, 聚氧乙烯硬脂酸酯)、或氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物例如十七聚氧乙烯十六烷醇(heptadecaethyleneoxycetanol)、或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物例如聚乙烯单油酸山梨醇酐酯。水悬浮液还可以包含一种或多种防腐剂(例如对羟基苯甲酸乙基或丙基酯)、抗氧化剂(例如抗坏血酸)、着色剂、调味剂、和/或甜味剂(例如蔗糖、糖精或阿斯巴甜)。

油悬浮液可以通过将活性成分悬浮在植物油(例如, 花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中配制。油悬浮液还可以包含增稠剂例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂例如上述那些、和调味剂, 以提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存。

适合于通过加入水制备水悬浮液的可分散性粉剂和颗粒通常包含活性成分以及分散剂或润湿剂、助悬剂、和一种或多种防腐剂。适合的分散剂或润湿剂和助悬剂由上述已经提及的那些举例说明。还可以

存在有另外的赋形剂例如甜味剂、调味剂和着色剂。

本发明的药物组合物还可以为水包油型乳化剂的形式。油相可为植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，诸如例如液体石蜡，或上述这些的混合物。适合的乳化剂可为例如天然存在的树胶例如阿拉伯树胶或黄蓍树胶，天然存在的磷脂例如大豆磷脂、卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(例如单油酸山梨醇酐酯)和所述偏酯与氧化乙烯的缩合产物，例如聚氧乙烯单油酸山梨醇酐酯。乳剂还可以包含甜味剂、调味剂和防腐剂。

糖浆和酏剂可以配制有甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇、阿斯巴甜或蔗糖，并且还可以包含缓和剂、防腐剂、调味剂和/或着色剂。

栓剂制剂可以通过将活性成分与适合的无刺激性的赋形剂混合制备，所述赋形剂在正常温度下为固体但是在直肠温度为液体并且因此可以在直肠中融化以释放药物。适合的赋形剂包括例如可可脂和聚乙二醇。适合于阴道给药的配制剂可作为子宫托、棉球、乳剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾配制剂存在，包含除活性成分之外的本领域中已知是合适的载体。

局部制剂例如霜剂、软膏、凝胶剂和水或油溶液或悬浮液通常可以通过使用本领域公知的常规方法将活性成分与常规的局部可接受的媒介物或稀释剂配制得到。

用于透皮给药的组合物可为本领域技术人员公知的透皮皮肤贴片的形式。

适合于肺内或鼻给药的制剂具有例如 0.1 到 500 微米范围的粒径(包括 0.1 到 500 微米范围内以例如 0.5、1、30 微米、35 微米等增量微米数的粒径)，其可以通过经鼻部通道迅速吸入或者通过口吸入给药，

以到达肺泡囊。适合的配制剂包括活性成分的水或油溶液。适合于气雾剂或干粉给药的配制剂可根据常规方法制备，并且可与其它治疗剂一起递送，其它治疗剂例如在此以前用于治疗或预防如下所述病症的化合物。

用于施用的药物组合物(或制剂)可以以各种方式包装，取决于给予该药物的方法。例如，用于分配的制品可以包括其中放置适合形式的药物制剂的容器。适合的容器是本领域技术人员公知的，并且包括例如瓶(塑料和玻璃瓶)、小袋、安瓿、塑料袋、金属筒等材料。容器还包括防干扰装置，以防止不谨慎的接触包装的内容物。另外，容器在其上面布置有描述容器内容物的标签。标签还可以包括适当的警告。配制剂还可以包装在单剂量或多剂量容器中，例如密封的安瓿和小瓶，并且可储存在冷冻干燥(冻干)条件下，只需在即将用于注射之前加入无菌的液体载体例如水。临时的注射溶液和悬浮液从先前描述的类型类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。优选的单位剂量配制剂为包含日剂量或亚日剂量单位的活性成分，或其适当的分数的那些，如本文中所述的。

本发明另外提供兽药组合物，包括式 I 的化合物以及为其使用的兽用载体。兽用载体为可用于给药组合物的物质，并且可以是固体、液体或气体的物质，其在兽医领域中为惰性的或可接受的，并且与活性成分相容。这些兽药组合物可以非肠道、口服、或通过任何其它期望的途径给药。

与一种或多种赋形剂组合以生产单一剂型的本发明化合物的量必须根据被治疗的受试者、病症或病况的严重程度、给药速率、化合物的分配和处方医生的判断的不同而异。在一个实施方案中，将适合的量的式 I 的化合物对有需要的哺乳动物给药。在一个实施方案中，给药以每天约 0.001 mg/kg 体重到约 60 mg/kg 体重的量进行。在另一个实施方案中，给药以每天 0.5 mg/kg 体重到约 40 mg/kg 体重的量进行。在有些情况下，低于上述范围下限的剂量水平也可能是过量的，而在其它

情况下，即使采用更大的剂量也不会引起任何有害的副作用，条件是这种更大的剂量首先分为用于在一整天内给药的若干的小剂量。对于给药途径和剂量方案的更多信息，参见 *Comprehensive Medicinal Chemistry* 的第 5 卷第 25.3 章(Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990，其被明确地并入本文作为参考。

本发明另外提供兽药组合物，包括至少一种上述定义的活性成分以及为其使用的兽用载体。兽用载体为可用于给药组合物的物质，并且可以是固体、液体或气体的物质，其在兽医领域中为惰性的或可接受的，并且与活性成分相容。这些兽药组合物可以非肠道、口服、或通过任何其它期望的途径给药。

与一种或多种赋形剂组合以生产单一剂型的本发明化合物的量必须根据被治疗的受试者、病症或病况的严重程度、给药速率、化合物的分配和处方医生的判断的不同而异。在一个实施方案中，将适合的量的式 I 的化合物对有需要的哺乳动物给药。在一个实施方案中，给药以每天约 0.001 mg/kg 体重到约 60 mg/kg 体重的量进行。在另一个实施方案中，给药以每天 0.5 mg/kg 体重到约 40 mg/kg 体重的量进行。在有些情况下，低于上述范围下限的剂量水平也可能是过量的，而在其它情况下，即使采用更大的剂量也不会引起任何有害的副作用，条件是这种更大的剂量首先分为用于在一整天内给药的若干的小剂量。对于给药途径和剂量方案的更多信息，参见 *Comprehensive Medicinal Chemistry* 的第 5 卷第 25.3 章(Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990，其被明确地并入本文作为参考。

制品

在本发明的另一个实施方案中，提供了一种制品，或试剂盒，其包含可用于治疗上述病症的材料。在一个实施方案中，所述试剂盒包括容器，其包括式 I 的化合物或其溶剂合物、代谢物、或可药用的盐或前体药物。试剂盒可以另外包括在容器上或与其相随附的标签或包装

说明书。术语“包装说明书”是指通常包括在治疗产品的商业包装中的说明书，其包含关于这种治疗产品的适应症、用法、剂量、给药、禁忌症和/或关于使用的警告的信息。在一个实施方案中，标签或包装说明书指示包括式 I 的化合物的组合物可用于治疗一种或多种本文中公开的疾病或病症。

在一个实施方案中，试剂盒另外包括容器。适合的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、泡罩包装等。容器可由各种材料制成，例如玻璃或塑料。容器可以容纳有效用于治疗本文公开的一种或多种疾病或病症的式 I 的化合物或其配制剂并且可具有无菌的入口孔(例如，容器可为静脉注射溶液袋或小瓶，其具有可由皮下注射针刺穿的塞子)。

试剂盒可以另外包括用于给予式 I 的化合物的说明书，并且如果存在，包括第二药物配制剂。例如，在试剂盒包括第一组合物(其包括式 I 的化合物)和第二药物配制剂时，试剂盒可以另外包括用于将第一和第二药物组合物同时、顺序或单独地给予至有需要的患者的说明书。

在另一个实施方案中，试剂盒适于递送固体口服形式的式 I 的化合物，例如片剂或胶囊。这种试剂盒可以包括多个单位剂量。这种试剂盒可以包括卡片，使其剂量以预定的使用顺序排列取向。这种试剂盒的一个实例为“泡罩包装”。泡罩包装在包装工业是公知的，并且广泛用于包装药物单元剂型。如果期望，可以提供记忆辅助工具，例如编号、字母、或其它标记的形式，或者具有日历插页，指定其中可以给予剂量的治疗方案的日期。

根据一个实施方案，制品可以包括(a)其中包含本发明化合物的第一容器；和任选地(b)其中包含第二药物配制剂的第二容器，其中第二药物配制剂包括具有抗增殖活性的第二化合物。做为选择或者另外地，制品可以另外包括第三容器，其包括可药用的缓冲液，例如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸缓冲盐水、林格溶液、和葡萄糖溶液。其可以另外

包括从商业和使用者立场期望的其它材料，包括其它缓冲剂、稀释剂、过滤器、针、和注射器。

在其中试剂盒包括式 I 的组合物和第二治疗剂的某些其它实施方案中，试剂盒可以包括包含单独组合物的容器，分开的瓶子或分开的箔袋，然而，单独的组合物也可以包含在单独的未分开的容器中。典型地，试剂盒包括用于给药单独组分的说明书。在优选单独的组分以不同的剂型(例如，口服和非肠道)以不同的剂量间隔给药时，或者在期望处方医生精确确定组合的单个组分时，试剂盒形式特别有利。

生物学实施例

实施例 A

EGFR/ErbB2 酶促试验

通过与每孔 100 μ L 的在 PBS(磷酸盐缓冲盐水)中的 0.25 mg/mL 聚(Glu,Tyr)4:1(PGT)(Sigma Chemical Co. St. Louis, MO)在室温培养过夜将 Thermo LabSystems Immulon 4HBX 96 孔板涂板。通过吸出除去过量的 PGT，并将板用洗涤缓冲液(含 0.1%的吐温 20 的 PBS)洗涤三次。在包含 125 mM 氯化钠、24 mM 氯化镁、0.1 mM 原钒酸钠、15 μ M ATP(腺苷三磷酸)和 0.3 单位/mL EGFR(表皮生长因子受体)(BIOMOL Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA)的 100 μ L 的 50 mM HEPES(pH 7.3)中进行激酶反应。加入在 DMSO(二甲基亚砷)中的化合物到约 1% 的最终 DMSO 浓度。通过加入 ATP 引发磷酸化作用并在室温培养 30 分钟。通过吸出反应混合物并随后用洗涤缓冲液(参见上面)洗涤而终止激酶反应。通过与每孔 100 μ L 的在含 3% BSA 和 0.05%吐温 20 的 PBS 中稀释到 0.2 μ g/mL 的结合 HRP 的 PY20 抗磷酸酪氨酸抗体(Zymed Laboratories, Inc., South San Francisco, CA)的 30 次培养检测磷酸化的 PGT。通过吸出除去抗体并将板用洗涤缓冲液洗。通过每孔加入 100 μ L TMB Microwell Peroxidase Substrate(Kirkegaard and Perry, Gaithersburg, MD)形成比色信号，并通过每孔加入 100 μ L 1M 磷酸终止。通过在 450 nm 的吸光度测量磷酸酪氨酸。

ErbB2 激酶如同上述,使用 250 ng/mL 的 erbB2 细胞内结构域代替 EGFR。ErbB2 酪氨酸激酶的细胞内结构域(氨基酸 691-1255)表达为在杆状病毒(Baculovirus)中的 his-标记蛋白并且通过镍螯合、离子交换、和空间排阻层析纯化。

本发明的化合物的 IC_{50} 从小于 1 nM 到 50 mM。

实施例 B

细胞的 ErbB2 磷酸化试验

通过在过度表达 erbB2 并且因此具有高的 p-erbB2 基础水平的 BT474 细胞系中抑制磷酸化 erbB2(p-erbB2)测量化合物的细胞效能。将 BT474 细胞在 96 孔板中铺板并且在 37°C/5% CO₂ 培养过夜。第二天,将培养基替换为无血清培养基,随后加入化合物,维持 2 小时。通过加入裂解缓冲液将细胞裂解并且在 -80°C 冷冻。解冻,然后将澄清的裂解液加入到涂有抗 erbB2 抗体的 96 孔板。使用 ELISA 格式用磷酸酪氨酸抗体检测磷酸化的 erbB2。本发明的化合物在这个试验中具有低于 1 μ M 的 IC_{50} 。

实施例 C

细胞的 EGFR 磷酸化试验

这个试验测量对过度表达 EGFR 的 A431 细胞系中 EGF 诱导的磷酸化的 EGFR(pEGFR)的抑制。将细胞在 96 孔板中铺板并且在 37°C/5% CO₂ 中培养 6-8 小时,然后血清饥饿过夜。第二天,加入化合物,维持 1 小时,然后用 EGF 诱导 10 分钟。通过加入裂解缓冲液将细胞裂解并且在 -80°C 冷冻。解冻,然后将澄清的裂解液加到涂有抗 EGFR 抗体的 96 孔板,然后使用 ELISA 格式用磷酸酪氨酸抗体检测 p-EGFR。

制备实施例

为了举例说明本发明,提供了以下实施例。然而,应该理解,这

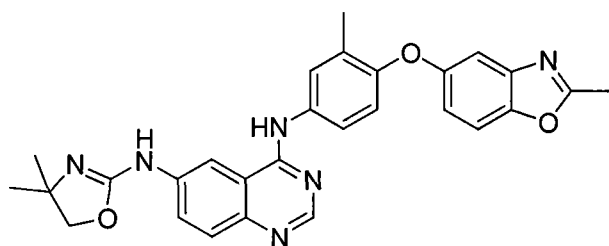
些实施例不限制本发明而只是提示实践本发明的方法。本领域技术人员会认识到描述的化学反应可以容易地改变，以制备本发明的许多其它化合物，并且制备本发明的化合物的替代方法被视为在本发明的范围内。例如，可以通过对于本领域技术人员来说显而易见的改变成功地进行未举例说明的本发明化合物的合成，例如，通过适当地保护干扰基团、通过利用不同于所述那些的本领域中已知的其它适合的试剂、和/或通过对反应条件进行常规改变。或者，会发现本文公开的或者本领域已知的其它反应对于制备本发明的其它化合物有适用性。

在如下所述的实施例中，除非另有陈述，所有的温度都以摄氏温度阐述。试剂购自商业供应商，例如 Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI 或 Maybridge，并且不经进一步纯化使用，除非另有陈述。四氢呋喃(THF)，N,N-二甲基甲酰胺(DMF)，二氯甲烷(DCM)，二氯乙烷(DCE)，甲苯，二氧杂环己烷和 1,2-二氟乙烷 购自 Aldrich 在 Sure 密封的瓶子中并且原样使用。

以下所述的反应通常在氮气或氩气或带有干燥管(除非另有说明)的正压力下在无水溶剂中进行，并且反应烧瓶典型地配备有橡胶隔片，以便通过注射器引入底物和试剂。玻璃仪器是烘干的和/或加热干燥的。

柱色谱法在具有硅胶柱的 Biotage 系统(制造商 Dyax Corporation)上或在二氧化硅 SepPak 滤筒(Waters)上进行。¹H NMR 谱在以 400 MHz 操作的 Varian 装置上记录。¹H-NMR 谱作为 CDCl₃、CD₃OD 或 d₆-DMSO 溶液得到(报告为 ppm)，使用 TMS 作为参考标准(0.0 ppm)。在报告峰多重性时，使用以下缩写：s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)、dd(双二重峰)、dt(双三重峰)。在给出时，偶合常数以赫兹(Hz)报告。

实施例 1



N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-N4-(3-甲基-4-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基氧基)苯基)喹唑啉-4,6-二胺的合成

步骤 A: N'-(2-氰基-4-硝基苯基)-N,N-二甲基甲脒的制备: 将 2-氨基-5-硝基苄腈(30.0 g, 184 mmol)和二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(29.6 mL, 223 mmol)的混合物加热到 100℃, 维持 2 小时。将反应混合物减压浓缩并且溶解于二氯甲烷。使溶液通过二氧化硅短柱, 将短柱用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩, 与乙醚搅拌并且过滤, 得到产物(35.0 g, 87%), 为黄色固体。

步骤 B: N'-(4-氨基-2-氰基苯基)-N,N-二甲基甲脒的制备: 将 N'-(2-氰基-4-硝基苯基)-N,N-二甲基甲脒(30.0 g, 137 mmol)、环己烯(200 mL)和 10% 炭载钯(3.0 g)的甲醇(1L)溶液在氢气气氛下回流 10 小时。热的溶液过滤通过硅藻土并将滤液减压浓缩。残余物从二氯甲烷/四氯化碳重结晶, 得到产物(23.4 g, 90%)为淡灰色晶体。

步骤 C: 1-(3-氰基-4-((二甲基氨基)亚甲基氨基)苯基)-3-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫脲的制备: 向冷却的(-10℃)硫代羰基二咪唑(211 g, 1.178 mol)的 THF(1.5 L)溶液通过套管缓慢加入 N'-(4-氨基-2-氰基苯基)-N,N-二甲基甲脒(201.6 g, 1.071 mol)的 THF(1.5 L)溶液。在-10℃搅拌 5 分钟之后, 将 2-氨基-2-甲基丙烷-1-醇(120 g, 1.4 mol)的 THF(500 mL)溶液缓慢加入到混合物中。在回温到室温并且搅拌 16 小时之后, 混合物用饱和氯化钠洗涤(2 X 2 L)。合并的水层用 MTBE(2 L)和乙酸乙酯(4 X 1 L)提取。合并的有机层用 MgSO₄干燥并且减压浓缩。残余物用 MTBE 和乙酸乙酯结晶, 得到产物(116.9 g, 34%), 为黄色固体。

步骤 D: 1-(2,5-二羟基苯基)乙酮肟的制备: 向 1-(2,5-二羟基苯基)

乙酮(10.0 g, 65.73 mmol)的乙醇(200 mL)溶液加入羟胺盐酸盐(13.7 g, 197.2 mmol)。在加热回流 16 小时之后, 将溶剂减压下浓缩。加入乙酸乙酯(200 mL)和水并将混合物用乙酸乙酯提取(3 X)。合并的有机层干燥并且浓缩, 得到产物(10 g, 91%), 为黄色固体。

步骤 E: 2-甲基苯并[d]噁唑-5-酚的制备: 向冷却的(0°C)1-(2,5-二羟基苯基)乙酮肟(1.0 g, 5.98 mmol)的 DMF(30 mL)溶液滴加 POCl₃(0.661 mL, 6.58 mmol)。在 0°C 搅拌 1 小时然后在室温搅拌 2 小时之后, 混合物用水洗涤。水层用乙酸乙酯提取并将合并的有机物干燥并且减压浓缩, 得到粗产物, 其不经纯化使用。

步骤 F: 2-甲基-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[d]噁唑的制备: 将 2-甲基苯并[d]噁唑-5-酚(0.86 g, 5.77 mmol)、1-氟代-2-甲基-4-硝基苯(0.98 g, 6.34 mmol)和 K₂CO₃(1.59 g, 11.53 mmol)在 DMF 中合并并且加热到 50°C, 维持 16 小时。将反应混合物冷却到室温并且倾倒在冰水中。混合物用乙酸乙酯提取(3 X)。合并的有机物用盐水洗涤, 干燥, 并且减压浓缩。将残余物色谱纯化(含 20%到 40% 乙酸乙酯的己烷), 得到产物(0.671 g, 41%), 为黄色固体。

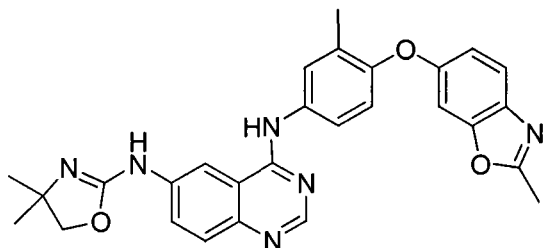
步骤 G: 3-甲基-4-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基氧基)苯胺的制备: 向 2-甲基-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[d]噁唑(671 mg, 2.36 mmol)的乙醇(10 mL)溶液加入 10%炭载钯(50 mg, 0.047 mmol)。使反应混合物经受 40 psi 的氢气 2.5 小时。将混合物过滤并将滤液减压浓缩。将残余物色谱纯化, 得到产物(0.411 g, 69%), 为黄色油状物。

步骤 H: 1-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-3-(4-(3-甲基-4-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基氧基)苯基氨基)喹唑啉-6-基)硫脲的制备: 向 1-(3-氰基-4-((二甲基氨基)亚甲基氨基)苯基)-3-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫脲(275 mg, 0.861 mmol)和 3-甲基-4-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基氧基)苯胺(241 mg, 0.947 mmol)的乙酸异丙酯(2 mL)溶液加入乙酸(0.2 mL, 3.44

mmol)。在室温搅拌 16 小时之后，加入己烷并且搅拌混合物 30 分钟。将混合物过滤，得到粗产物(281 mg, 62%)，为黄色固体。

步骤 I: N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-N4-(3-甲基-4-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基氧基)苯基)喹唑啉-4,6-二胺的制备：向 1-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)-3-(4-(3-甲基-4-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基氧基)苯基氨基)喹唑啉-6-基)硫脲(156 mg, 0.295 mmol)和 NaOH(71 mg, 1.77 mmol)的 THF(5 mL)溶液加入甲苯磺酰氯(113 mg, 0.590 mmol)。在室温搅拌 3 小时之后，加入水并将混合物用乙酸乙酯提取(2 X)。合并的有机物用 1M NaOH 洗涤，然后用盐水洗涤。将溶液干燥并且减压浓缩。将黄色残余物色谱纯化，分离白色固体。将固体与乙醚研磨并且再次色谱纯化，得到纯的产物(92 mg, 63%)，为白色固体。MS APCI(+)m/z 495(M+1)检测值；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 9.49(br. s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.95(br. s, 1H), 7.81(br. s, 1H), 7.73(br. m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.46(br. s, 1H), 7.12(d, 1H), 6.97(dd, 1H), 6.93(d, 1H), 4.08(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.28(s, 6H)。

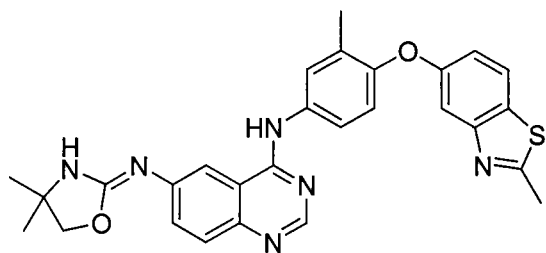
实施例 2



N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-N4-(3-甲基-4-(2-甲基苯并[d]噁唑-6-基氧基)苯基)喹唑啉-4,6-二胺

根据实施例 1 的方法制备，使用 1-(2,4-二羟基苯基)乙酮代替 1-(2,5-二羟基苯基)乙酮。MS APCI(+)m/z 495(M+1)检测值；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 9.49(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.95(br. s, 1H), 7.83(br. s, 1H), 7.76(br. s, 1H), 7.65(br. s, 1H), 7.61(d, 1H, J = 8 Hz), 7.20(d, 1H, J = 2 Hz), 6.96(d, 1H, J = 8 Hz), 6.93(dd, 1H, J = 8 Hz, 2 Hz), 4.09(br. s, 2H), 2.58(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.28(s, 6H)。

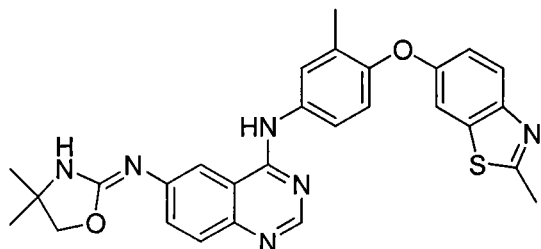
实施例 3



N6-(4,4-二甲基噁唑烷-2-亚基)-N4-(3-甲基-4-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基氧基)苯基)喹唑啉-4,6-二胺

根据实施例 1 的方法制备, 使用 2-甲基苯并[d]噻唑-5-酚代替 2-甲基苯并[d]噻唑-5-酚。MS APCI(+)m/z 511(M+1)检测值; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.02(s, 1H), 8.00(d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.83(s, 1H), 7.75(d, 1H, $J = 7$ Hz), 7.66(d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.29(d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.08(dd, 1H, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7.03(d, 1H, $J = 8$ Hz), 4.08(s, 2H), 2.77(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.28(s, 6H)。

实施例 4

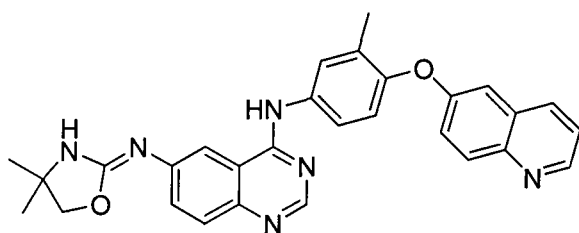


N6-(4,4-二甲基噁唑烷-2-亚基)-N4-(3-甲基-4-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基氧基)苯基)喹唑啉-4,6-二胺

步骤 A: 2-甲基苯并[d]噻唑-6-酚的制备: 向冷却的(-78℃)6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噻唑(0.861 g, 4.80 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液加入 BBr_3 (5 mL, 1.0 M 的二氯甲烷溶液)。在缓慢回温到室温并且搅拌 16 小时之后, 将混合物冷却到 0℃并且用甲醇(20 mL)缓慢猝灭。使反应混合物回温到室温并且减压浓缩。将残余物在饱和的 NaHCO_3 和二氯甲烷/异丙醇(85/15)之间分配。有机层用干燥 Na_2SO_4 , 过滤并且减压浓缩, 得到粗产物(0.351 g, 44%), 其不经纯化使用。

步骤 B: 根据实施例 1 的方法制备标题化合物, 使用 2-甲基苯并[d]噻唑-6-酚代替 2-甲基苯并[d]噻唑-5-酚。MS APCI(+)m/z 511(M+1) 检测值; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.03(br. s, 1H), 7.87(d, 1H, J = 9 Hz), 7.83(s, 1H), 7.75(d, 1H, J = 8 Hz), 7.65(d, 1H, J = 8 Hz), 7.50(d, 1H, J = 2 Hz), 7.10(dd, 1H, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.00(d, 1H, J = 8 Hz), 4.07(s, 2H), 2.76(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.28(s, 6H).

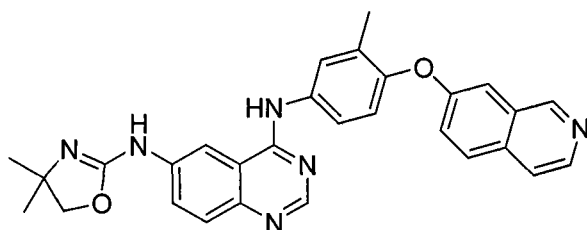
实施例 5



N6-(4,4-二甲基噻唑烷-2-亚基)-N4-(3-甲基-4-(喹啉-6-基氧基)苯基)喹唑啉-4,6-二胺

根据实施例 1 的方法制备, 使用喹啉-6-酚代替 2-甲基苯并[d]噻唑-5-酚。MS APCI(+)m/z 491(M+1) 检测值; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54(s, 1H), 8.78(dd, 1H, J = 5 Hz, 2Hz), 8.48(s, 1H), 8.25(d, 1H, J = 9 Hz), 8.05(d, 1H, J = 9 Hz), 7.89(s, 1H), 7.82(d, 1H, J = 8 Hz), 7.66(d, 1H, J = 9 Hz), 7.56(dd, 2H, J = 9 Hz, 3 Hz), 7.46(dd, 2H, J = 9 Hz, 5 Hz), 7.16(d, 2H, J = 2 Hz), 7.10(d, 1H, J = 9 Hz), 4.08(s, 2H), 2.21(s, 3H), 1.29(s, 6H)。

实施例 6

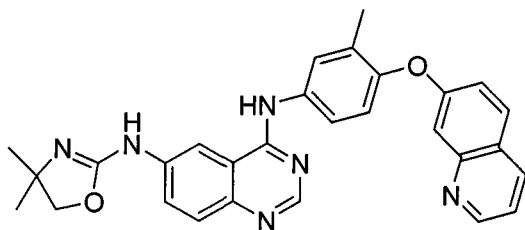


N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噻唑-2-基)-N4-(4-(iso 喹啉-7-基氧基)-3-甲基苯基)喹唑啉-4,6-二胺

根据实施例 1 的方法制备, 使用异喹啉-7-酚代替 2-甲基苯并[d]噻

唑-5-酚。MS APCI(+)m/z 491(M+1)检测值；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 9.58(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.41(d, 1H), 8.04(br. s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.90(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.81(d, 2H), 7.67(d, 1H), 7.60(dd, 2H), 7.28(d, 1H), 7.12(d, 1H), 4.08(s, 2H), 2.20(s, 3H), 1.29(s, 6H).

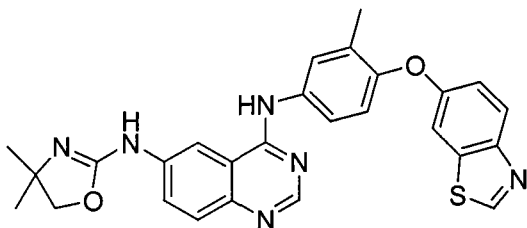
实施例 7



N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-N4-(3-甲基-4-(喹啉-7-基氧基)苯基)喹唑啉-4,6-二胺

根据实施例 1 的方法制备，使用喹啉-7-酚代替 2-甲基苯并[d]噁唑-5-酚。MS APCI(+)m/z 491(M+1)检测值；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 9.59(s, 1H), 8.81(dd, 1H, J = 2 Hz, 5 Hz), 8.49(s, 1H), 8.34(d, 1H, J = 8 Hz), 8.04(br. s, 1H), 8.02(d, 1H, J = 9 Hz), 7.89(br. s, 1H), 7.84(d, 1H, J = 9 Hz), 7.66(d, 1H, J = 9 Hz), 7.43(m, 3H), 7.16(d, 1H, J = 9 Hz), 7.09(d, 1H, J = 2 Hz), 4.08(s, 2H), 2.19(s, 3H), 1.76(s, 6H).

实施例 8



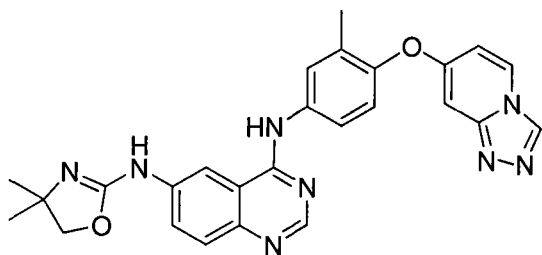
N4-(4-(苯并[d]噁唑-6-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺

步骤 A: 苯并[d]噁唑-6-酚的制备：将 6-甲氧基苯并[d]噁唑氢溴酸盐(1.00 g, 4.06 mmol)溶解于氢溴酸水溶液(10 mL, 48%溶液)。在加热回流 10 小时之后，将混合物在冰浴中冷却并且用水(50 mL)稀释。在通

过缓慢加入固体 NaHCO_3 调节 pH 到 8 之后, 将混合物过滤, 将固体用水洗涤并且空气干燥, 得到产物(0.35 g, 57%), 为白色固体。

步骤 B: 根据实施例 1 的方法制备标题化合物, 使用苯并[d]噻唑-6-酚代替 2-甲基苯并[d]噻唑-5-酚。MS APCI(+)m/z 497(M+1)检测值;
 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.06(d, 1H, $J = 9$ Hz), 8.01(br. s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.77(d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.66(d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.61(d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.20(dd, 1H, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 7.03(d, 1H, $J = 9$ Hz), 4.07(s, 2H), 2.21(s, 3H), 1.28(s, 6H)。

实施例 9



N4-(4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噻唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺

步骤 A: 4-(苄基氧基)-2-氯吡啶的制备: 向冷却的(0℃)经过洗涤(己烷)的氢化钠(14.07 g, 352 mmol)在 THF(650 mL)中的浆状物中滴加苄醇(35.2 mL, 337 mmol)的 THF(200 mL)溶液。在搅拌 15 分钟之后, 滴加 2-氯-4-硝基吡啶(50 g, 306 mmol)的 THF(200 mL)溶液。在加热回流 16 小时之后, 将黑色的浆状物用水(200 mL)稀释并且浓缩以除去 THF。得到的混合物用另外的水稀释并且过滤。滤液用乙醚和乙酸乙酯提取。将合并的有机物干燥并且浓缩。将残余物色谱纯化(含 10% 乙酸乙酯的己烷), 得到产物, 为橙色固体。

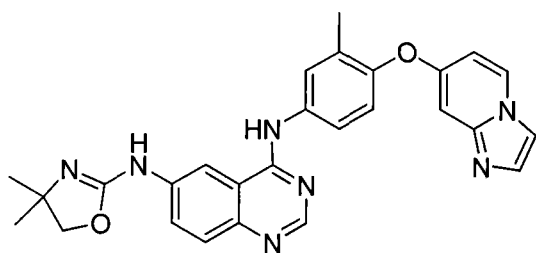
步骤 B: 1-(4-(苄基氧基)吡啶-2-基)胼的制备: 向 4-(苄基氧基)-2-氯吡啶(4.89 g, 22.30 mmol)的吡啶(120 mL)溶液加入胼(45 mL, 22.30 mmol)。在加热回流 18 小时之后, 将混合物浓缩, 得到粗产物, 其不经进一步纯化使用。

步骤 C: 7-(苄基氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶的制备: 向 1-(4-(苄基氧基)吡啶-2-基)肼(3.52 g, 16.35 mmol)的三甲氧基甲烷(20 mL, 16.35 mmol)溶液加入 4-甲基苯磺酸(2.816 g, 16.35 mmol)。在加热到 60℃维持 2 小时之后, 将反应混合物减压浓缩。将残余物色谱纯化(乙酸乙酯和 20:1 二氯甲烷/甲醇), 得到产物(2.33 g, 63%)。

步骤 D: [1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-酚的制备: 向 7-(苄基氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(0.512 g, 2.27 mmol)的乙醇(30 mL)溶液加入 Pd/C(0.5 g)。在氢气气球下搅拌 3 小时之后, 将混合物过滤通过硅藻土并且用乙醇(30 mL)洗涤。将滤液减压浓缩并且色谱纯化(20:1 二氯甲烷/甲醇), 得到产物。

步骤 E: 根据实施例 1 的方法制备标题化合物, 使用[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-酚代替 2-甲基苯并[d]噁唑-5-酚。MS ESI(+)m/z 481(M+1)检测值; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.79(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.19(m 2H), 7.85(s, 1H), 7.74(m, 3H), 7.53(d, 1H), 7.12(d, 1H), 6.89(dd, 1H), 6.79(s, 1H), 4.14(s, 2H), 2.26(s, 3H), 1.46(s, 6H)。

实施例 10



的合成 N4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢咪唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺

步骤 A: 4-(苄基氧基)吡啶-2-胺的制备: 向 4-(苄基氧基)-2-氯吡啶(1.10 g, 5.01 mmol)、Pd₂dba₃(46 mg, 0.05 mmol)和 2-(二环己基膦)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基(57 mg, 0.120 mmol)在 THF(10 mL)中的混合物加入 LHMDs(6 mL, 1.0 M 溶液)。在加热到 65℃维持 30 分钟

之后，将混合物冷却到室温并且浓缩到硅胶上。产物用 20:1 乙酸乙酯/甲醇洗脱，分离到淡金色固体(0.97 g, 96%)。

步骤 B: 4-(苄基氧基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备: 向 4-(苄基氧基)吡啶-2-胺(4.6 g, 22.97 mmol)的 tBuOH(50 mL)溶液加入 boc-酸酐(5.57 g, 25.5 mmol)。在加热到 50℃维持 1 小时之后，将乙醇(200 mL)加入到反应混合物中。将室温的混合物过滤，得到固体产物(5.89 g, 85%)。

步骤 C: 4-羟基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备: 向 4-(苄基氧基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯(5.89 g, 19.6 mmol)的甲醇溶液加入炭载钯(1.04 g, 0.981 mmol)。在氢气气球下在室温搅拌 70 分钟之后，通过过滤除去固体。将滤液减压浓缩并且在高真空下固化，得到产物(4.12 g, 99%)，为白色固体。

步骤 D: 4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备: 向 4-羟基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯(4.12 g, 19.6 mmol)和 1-氟代-2-甲基-4-硝基苯(3.34 g, 21.6 mmol)的 DMF(40 mL)溶液加入 K₂CO₃(4.06 g, 29.04 mmol)。在加热到 65℃维持 64 小时之后，将混合物冷却到室温并且倾倒在冰水(200 mL)中。反应混合物用乙酸乙酯提取若干次。将合并的有机物减压浓缩。将残余物色谱纯化(含 20% 乙酸乙酯的己烷)，得到产物(2.03 g, 30%)。

步骤 E: 4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺的制备: 向 4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯(1.0 g, 2.90 mmol)的二氯甲烷(28 mL)溶液加入 TFA(4 mL)。在室温搅拌 6 小时之后，将反应混合物减压浓缩，得到粗产物，其不经纯化使用。

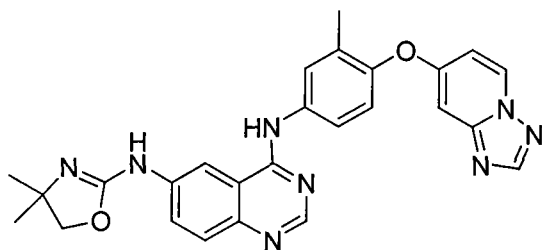
步骤 F: 7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶的制备: 向 4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺(0.71 g, 2.90 mmol)的二氯甲烷(25

mL)溶液加入饱和的 NaHCO_3 (25 mL)随后加入氯乙醛(1.14 g, 7.24 mmol)。在室温搅拌 16 小时之后, 混合物用水和二氯甲烷稀释。水层用二氯甲烷提取并将合并的有机物干燥并且减压浓缩。残余物色谱纯化, 得到产物(0.61 g, 78%), 为粘性的黄色固体。

步骤 G: 4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺的制备: 向 7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)H-咪唑并[1,2-a]吡啶(0.59 g, 2.19 mmol)的乙醇溶液加入炭载钨(0.116 g, 0.11 mmol)。在氢气气球下在室温搅拌 16 小时之后, 通过过滤除去固体。将滤液减压浓缩并且在高真空下固化, 得到产物(0.51 g, 97%), 为白色泡沫状物。

步骤 H: N4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺的制备: 向 4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺(0.124 g, 0.518 mmol)和 1-(3-氰基-4-((二甲基氨基)亚甲基氨基)苯基)-3-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫脲(0.151 g, 0.471 mmol)在乙酸异丙酯(2 mL)中的混合物加入乙酸(1 mL)。在室温搅拌 16 小时之后, 将己烷加入到混合物中并且通过过滤收集黄色固体, 向将该产物溶解于 THF(1 mL)的溶液中加入甲苯磺酰氯(0.180 g, 0.942 mmol)和 NaOH(2.8 mL, 1 M 溶液)。在室温搅拌 30 分钟之后, 将水加入到混合物中并将其用乙酸乙酯提取两次。合并的有机物用 NaOH(1 M)和盐水洗涤。将溶液干燥, 过滤, 并且减压浓缩。将黄色残余物与乙酸乙酯/MTBE 研磨, 得到产物(0.10 g, 44%), 为白色固体。MS APCI(+)m/z 480(M+1)检测值; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55(s, 1H), 8.54(d, 1H, $J = 7$ Hz), 8.48(s, 1H), 8.00(br. s, 1H), 7.84(m, 3H), 7.66(d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.50(br. s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.12(d, 1H, $J = 8$ Hz), 6.80(dd, 1H, $J = 7$ Hz, 2 Hz), 6.53(d, 1H, $J = 2$ Hz), 4.08(br. s, 2H), 2.19(s, 3H), 1.28(s, 6H)。

实施例 11



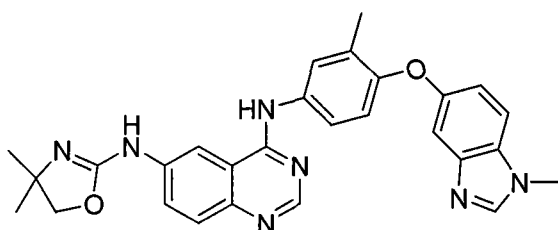
N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺

步骤 A: (Z)-N,N-二甲基-N'-(4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)甲脒的制备: 向 4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺(2.05 g, 8.34 mmol)的乙醇(9 mL)溶液加入二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(1.18 mL, 8.34 mmol)。在加热到 80℃维持 1 小时之后, 将混合物减压浓缩, 得到粗产物, 为深色油状物。

步骤 B: 7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的制备: 向冷却的(0℃)(Z)-N,N-二甲基-N'-(4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)甲脒(1.00 g, 3.33 mmol)的甲醇(5 mL)溶液加入吡啶(0.54 mL, 6.66 mmol)和羟胺磺酸(0.427 g, 3.66 mmol)。在室温搅拌 2 小时之后, 将沉淀物过滤, 得到产物(0.442 g, 49%), 为白色固体。

步骤 C: 根据实施例 1 的方法制备标题化合物, 使用[7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶代替 2-甲基-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[d]噁唑。MS APCI(+)m/z 481(M+1)检测值; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 9.58(s, 1H), 8.93(d, 1H), 8.49(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.92(br. m, 2H), 7.67(br. s, 1H), 7.47(br. s, 1H), 7.19(d, 1H), 7.03(dd, 1H), 6.79(d, 1H), 4.08(s, 2H), 2.19(s, 3H), 1.28(s, 6H)。

实施例 12



N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢嘧啶-2-基)-N4-(3-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基氧基)苯基)喹唑啉-4,6-二胺

步骤 A: 4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-硝基苯胺的制备: 向溶 1-氟代-2-甲基-4-硝基苯(2.02 g, 13.0 mmol)和 4-氨基-3-硝基苯酚(2.22 g, 14.4 mmol)的 DMF(20 mL)液加入碳酸铯(5.28 g, 16.2 mmol)。在加热到 60℃维持 10 小时之后, 混合物用水(100 mL)稀释并且过滤。沉淀物用水洗涤和空气干燥, 得到产物(3.28 g, 87%), 为深色的固体。

步骤 B: N-甲基-4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-硝基苯胺的制备: 向氢氧化钠溶液(10.2 g, 在 10.5 mL 水中)加入甲苯(15 mL)、4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-硝基苯胺(2.00 g, 6.92 mmol)、硫酸二甲酯(750 μ L, 7.88 mmol)和硫酸四丁基铵(0.277 g, 0.816 mmol)。在室温搅拌之后, 将冷却(0℃)的反应混合物用水(100 mL)稀释并且用二氯甲烷(100 mL)提取。有机层用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并且减压浓缩。残余物色谱纯化(二氯甲烷), 得到产物(1.90 g, 91%)。

步骤 C: 4-(4-氨基-2-甲基苯氧基)-N1-甲基苯-1,2-二胺的制备: 向 N-甲基-4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-硝基苯胺(1.90 g, 6.27 mmol)在乙酸乙酯(10 mL)和乙醇(20 mL)中的溶液加入 10% Pd/C(0.342 g, 0.321 mmol)。在 50 psi 的氢气下振摇 1 小时之后, 将混合物过滤并且将滤液减压浓缩, 得到产物, 为澄清的油状物。

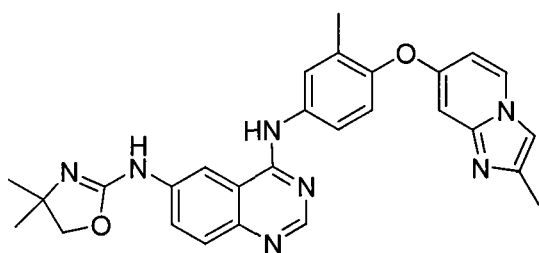
步骤 D: N-(3-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基氧基)苯基)甲酰胺的制备: 将 4-(4-氨基-2-甲基苯氧基)-N1-甲基苯-1,2-二胺(1.52 g, 6.25 mmol)溶解于甲酸(15 mL)并且加热到回流 6 小时。在冷却到室温之后, 将混合物用水(100 mL)稀释并且用碳酸氢钠中和。将混合物在水和二氯甲烷之间分配。有机层用 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且减压浓缩, 得到产物(1.70 g, 97%)。

步骤 E: 3-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基氧基)苯胺的制备:

向浓盐酸 HCl(10 mL)的甲醇(10 mL)溶液加入 N-(3-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基氧基)苯基)甲酰胺(1.70 g, 6.04 mmol)。在加热回流 2 小时之后, 将反应混合物冷却到室温并且用水(100 mL)稀释。混合物用碳酸氢钠中和并且用二氯甲烷提取。有机溶液用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且减压浓缩, 得到产物。

步骤 F: 根据实施例 1 的方法制备标题化合物, 使用 3-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基氧基)苯胺代替 3-甲基-4-(2-甲基苯并[d]咪唑-5-基氧基)苯胺。MS APCI(+)m/z 494(M+1)检测值; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 9.49(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.00(br. s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.66(m, 2H), 7.56(c, 1H), 7.08(d, 1H), 6.98(dd, 1H), 6.86(d, 1H), 4.07(s, 2H), 3.84(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.28(s, 6H)。

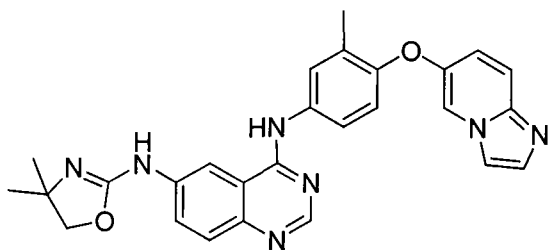
实施例 13



N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢咪唑-2-基)-N4-(3-甲基-4-(2-甲基 H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)苯基)喹唑啉-4,6-二胺

根据实施例 10 的方法制备, 使用氯丙酮代替氯乙醛。MS APCI(+)m/z 494(M+1)检测值; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 8.47(s, 1H), 8.43(d, 1H), 7.87(m, 3H), 7.66(br. s, 1H), 7.56(s, 2H), 7.10(d, 1H), 6.71(dd, 1H), 6.45(s, 1H), 4.09(s, 2H), 2.25(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.11(s, 6H)。

实施例 14



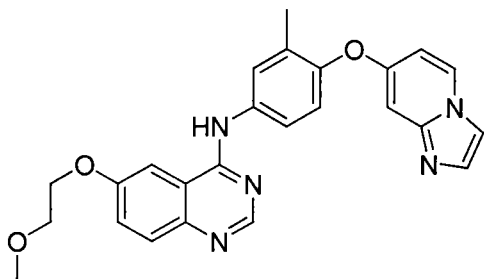
N4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺

步骤 A: 2-氯-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶的制备: 向 6-氯吡啶-3-酚(3.37 g, 26.0 mmol)和 K_2CO_3 (7.19 g, 52.0 mmol)在 DMF(200 mL)中的悬浮液加入 1-氟代-2-甲基-4-硝基苯(4.44 g, 28.6 mmol)。在加热到 50℃ 维持 16 小时之后, 反应混合物冷却到室温并且倾倒入水中并且用乙酸乙酯提取(2 X)。有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且减压浓缩, 得到产物, 为黄色油状物。

步骤 B: 5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺的制备: 向 2-氯-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶(1.13 g, 4.27 mmol), XPHOS(0.097 g, 0.205 mmol)和 Pd_2dba_3 (0.078 g, 0.0853 mmol)的 THF(32 mL)溶液加入 LHMDs(8.53 mL, 8.53 mmol)。在加热到 65℃ 维持 1 小时之后, 将混合物冷却到室温并且搅拌 16 小时。混合物浓缩到二氧化硅上并且色谱纯化(含 10% 甲醇的乙酸乙酯), 得到产物(0.336 g, 33%)。

步骤 C: 根据实施例 10 的方法制备标题化合物, 使用 5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺代替 4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺。MS APCI(+) m/z 480(M+1)检测值; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.83(br. s, 1H), 7.73(br. s, 1H), 7.66(m, 2H), 7.60(d, 1H), 7.55(s, 1H), 7.15(dd, 1H), 7.00(d, 1H), 4.07(s, 2H), 2.27(s, 3H), 1.28(s, 6H)。

实施例 15



N-(4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺

步骤 A: 喹唑啉-4,6-二酚的制备: 将 2-氨基-5-羟基苯甲酸(19.64 g, 128 mmol), 1,3,5-三嗪(15.6 g, 192 mmol)和哌啶(9 mL, 92.4 mmol)的混合物在甲醇(60 mL)加热到 60℃, 维持 2 小时。在冷却到 0℃之后, 将混合物过滤。固体用冷的甲醇洗涤并且在高真空下干燥, 得到产物(15 g, 72%), 为白色固体。

步骤 B: 4-羟基喹唑啉-6-基乙酸酯的制备: 将喹唑啉-4,6-二酚(20 g, 123 mmol)和乙酸酐(186 mL, 1.97 mol)的混合物在吡啶(30 mL)加热到 100℃, 维持 2 小时。在冷却到室温之后, 将冰(200 g)缓慢加入到反应混合物中。将沉淀物过滤, 用冷水洗涤, 并且在高真空下干燥, 得到产物(16.25 g, 65%), 为浅黄色固体。

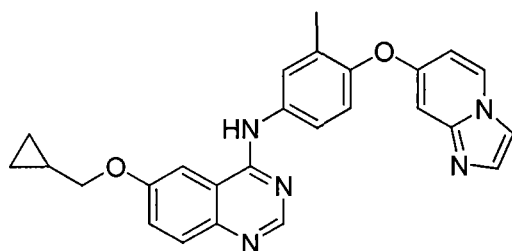
步骤 C: 4-氯喹唑啉-6-基乙酸酯的制备: 向 4-羟基喹唑啉-6-基乙酸酯(12.0 g, 58.8 mmol)的氯化亚砷(50 mL)溶液加入 DMF(0.5 mL)。在加热到 90℃维持 3 小时之后, 将反应混合物减压浓缩并且与甲苯共沸, 得到产物(11.8 g, 90%), 为灰白色固体。

步骤 D: 4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)喹唑啉-6-基乙酸酯盐酸盐的制备: 将溶解于异丙醇(20 mL)的 4-氯喹唑啉-6-基乙酸酯(930 mg, 4.18 mmol)和 4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺(1.10 g, 4.60 mmol)的混合物加热到回流 2 小时。在冷却到室温之后, 通过过滤收集沉淀物并且用异丙醇和乙醚洗涤。将沉淀物空气干燥, 得到产物(820 mg, 43%)。

步骤 E: 4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)喹唑啉-6-酚的制备: 向 4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)喹唑啉-6-基乙酸酯盐酸盐(820 mg, 1.78 mmol)的 THF(30 mL)溶液加入氢氧化铵(10 mL)。在室温搅拌几小时之后, 通过过滤收集沉淀物并且用 THF 洗涤。将沉淀物空气干燥, 得到产物(581 mg, 85%), 为白色固体。

步骤 F: N-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺的制备: 将 4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)喹唑啉-6-酚(578 mg, 1.27 mmol)、碳酸铯(1.60 g, 4.91 mmol)、碘化钠(190 mg, 1.27 mmol)和 1-溴-2-甲氧基乙烷(150 μ L, 1.58 mmol)在 DMF(10 mL)中的混合物加热到 80 $^{\circ}$ C, 维持 3 小时。在冷却到室温之后, 将混合物在二氯甲烷和水之间分配。有机层用水(4 X)和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且减压浓缩。将残余物色谱纯化(100:7:0.1 二氯甲烷/甲醇/三乙胺), 得到产物(365 mg, 65%), 为泡沫状物。向溶解于甲醇(10 mL)的 325 mg 的这个产物加入甲苯磺酸一水化物(280 mg)。在室温搅拌 45 分钟之后, 将混合物减压浓缩。残余物与乙醚研磨, 过滤并且空气干燥, 得到产物(576 mg)为双甲苯磺酸盐。MS APCI(+)m/z 442(M+1)检测值; ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.46(d, 1H, J = 8 Hz), 7.43(s, 1H), 6.79(dd, 2H, J = 11 Hz, 2 Hz), 6.54(m, 2H), 6.52(s, 1H), 6.49(dd, 1H, J = 9 Hz, 2 Hz), 6.45(dd, 1H, J = 9 Hz, 3 Hz), 6.38(d, 4H, J = 9 Hz), 6.02(dd, 1H, J = 7 Hz, 2 Hz), 5.99(d, 1H, J = 9 Hz), 5.89(d, 4H, J = 9 Hz), 5.71(d, 1H, J = 3 Hz), 3.07(m, 2H), 2.51(m, 2H), 2.15(s, 3H), 1.04(s, 6H), 0.95(s, 3H)。

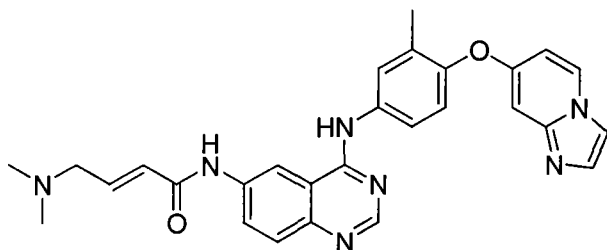
实施例 16



N-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(环丙基甲氧基)喹唑啉-4-胺

根据实施例 15 的方法制备, 使用(溴甲基)环丙烷代替 1-溴-2-甲氧基乙烷。MS APCI(+)m/z 438(M+1)检测值; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.97(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.07(d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.82(d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.65(d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.50(m, 3H), 7.44(dd, 2H, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 6.93(d, 1H, $J = 9$ Hz), 6.74(dd, 1H, $J = 7$ Hz, 2 Hz), 6.54(d, 1H, $J = 2$ Hz), 3.72(d, 2H, $J = 7$ Hz), 2.11(s, 3H), 1.24(m, 1H), 0.59(m, 2H), 0.21(m, 2H)。

实施例 17



(E)-N-(4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)喹唑啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

步骤 A: 6-硝基喹唑啉-4-酚的制备: 将 2-氨基-5-硝基苯甲酸(1000 g, 5 mol)和甲脒乙酸盐(1000 g, 10 mol)的混合物溶解于甲氧基乙醇(4L)并且加热到 115°C, 维持 16 小时。在将混合物冷却到室温之后, 加入冰水(5L)并将混合物搅拌 30 分钟, 然后通过过滤收集产物(125 g, 14%)。

步骤 B: 4-氯-6-硝基喹唑啉的制备: 向 6-硝基喹唑啉-4-酚(4.40 g, 23.01 mmol)和 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(11.89 g, 92.04 mmol)的二氯乙烷(50 mL)溶液加入磷酰三氯(phosphoryl trichloride)(7.06 g, 46.02 mmol)。在加热到 80°C 维持 16 小时之后, 将混合物减压浓缩。将残余物再次与甲苯浓缩(2 X 100 mL), 得到产物。

步骤 C: N-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备: 向 4-氯-6-硝基喹唑啉(4.62 g, 22.02 mmol)的二氯

乙烷/叔丁醇(20 mL, 1:1)溶液加入 4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺(5.270 g, 22.02 mmol)。在加热到 80℃维持 2 小时之后, 将混合物冷却到 0℃并且过滤。固体用冷的二氯甲烷(50 mL)洗涤, 得到产物, 为 HCl 盐。将固体悬浮于二氯甲烷/异丙醇(50 mL/8 mL)并且用饱和的 NaHCO₃(50 mL)洗涤。水层用二氯甲烷提取(2 X 50 mL)。合并的有机物用 Na₂SO₄ 干燥并且浓缩, 得到产物(7.05 g, 78%)。

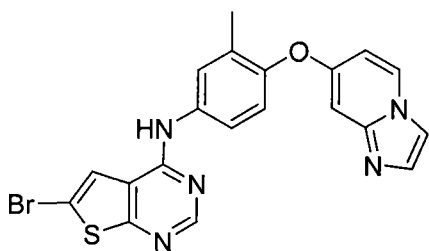
步骤 D: N4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)喹唑啉-4,6-二胺的制备: 向在乙醇(100 mL)中的 N-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(4.665 g, 11.31 mmol)加入 Pd/C(1 g)。在氢气气球下在室温搅拌 4 小时之后, 将混合物过滤通过硅藻土并将固体用乙醇(100 mL)洗涤。将滤液减压浓缩, 得到产物(3.89 g, 90%)。

步骤 E: (E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰氯 盐酸盐的制备: 向在乙腈(1.5 mL)中的(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐(110 mg, 0.664 mmol)加入草酰基二氯化物(75.9 mg, 0.598 mmol), 随后加入 1 滴 DMF, 在加热到 60℃维持 30 分钟之后, 将混合物冷却到室温并且浓缩到 0.5 mL 的总体积。得到的溶液不经进一步纯化使用。

步骤 F: (E)-N-(4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)喹唑啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺的制备: 向冷却的(0℃)(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰氯盐酸盐(0.122 g, 0.664 mmol)溶液滴加 N4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)喹唑啉-4,6-二胺(0.127 g, 0.332 mmol)的 NMP(1.5 mL)溶液。在 0℃搅拌 2 小时之后, 将饱和的 NaHCO₃(15 mL)加入到混合物中。水层用乙酸乙酯提取(2 X 10 mL)。合并的有机物用 Na₂SO₄ 干燥并且减压浓缩。将残余物色谱纯化(二氯甲烷/甲醇/30% NH₄OH 20:1.5:0.01), 得到产物(16 mg, 10%)。MS ESI(+)m/z 494(M+1)检测值; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.96(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.09(d, 1H, J = 7 Hz), 7.66(d, 1H, J = 9 Hz), 7.55(d, 2H, J =

14 Hz), 7.46(d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.40(s, 1H), 7.38(d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.02(m, 1H), 6.83(d, 1H, $J = 9$ Hz), 6.77(dd, 1H, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 6.43(s, 1H), 6.34(d, 1H, $J = 14$ Hz), 3.08(d, 2H, $J = 5$ Hz), 2.24(s, 6H), 1.98(s, 3H)。

实施例 18



N-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

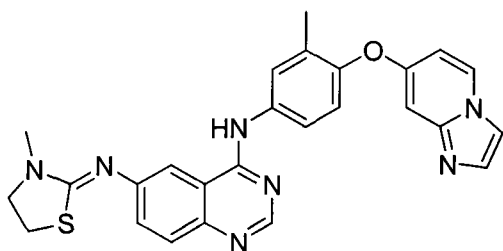
步骤 A: 6-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酚的制备: 向噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酚(3.0 g, 20 mmol)的冰醋酸(40 mL)溶液加入溴(6.3 g, 39 mmol)。在加热到 80℃维持 1.5 小时之后, 将反应混合物冷却到室温并且倾倒在饱和的 NaHCO_3 和冰中。将固体过滤, 用水洗涤并且干燥, 得到产物。

步骤 B: 6-溴-4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶的制备: 向 6-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酚(3.0 g, 19.7 mmol)加入三氯氧化磷(5 mL)。在加热到 80℃维持 1.5 小时之后, 将反应混合物倾倒在饱和的 NaHCO_3 和冰中。将固体过滤, 用水洗涤并且干燥, 得到产物(4.06 g, 83%), 为棕色固体。

步骤 C: N-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺的制备: 向 6-溴-4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.569 g, 2.58 mmol)和 4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺(0.60 g, 2.51 mmol)在二氯乙烷/异丙醇(11 mL)中的溶液加入 DIEA(0.44 mL, 2.51 mmol)。在加热到 60°C 维持 64 小时之后, 将反应混合物用异丙醇/二氯甲烷中后处理。将有机溶液干燥并且减压浓缩。将残余物色谱纯化(梯度 0%到 8% 甲醇/7N NH_3 /乙酸乙酯)。粗产物进一步通过反相液相色谱纯化。MS ESI(+) m/z 452, 454($M+1$, Br pattern)检测值; ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.69(s, 1H), 8.63(d, 1H, $J = 7$ Hz), 8.52(s,

1H), 8.10(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.82(d, 1H, J = 3 Hz), 7.78(dd, 1H, J = 3 Hz, 9 Hz), 7.59(s, 1H), 7.16(d, 1H, J = 9 Hz), 6.96(dd, 1H, J = 2 Hz, 7 Hz), 6.63(s, 1H), 2.19(s, 3H)。

实施例 19



(Z)-N4-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(3-甲基噻唑烷-2-亚基)喹唑啉-4,6-二胺

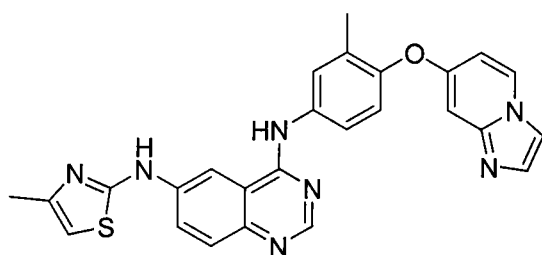
步骤 A: N-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-异硫氰基喹唑啉-4-胺的制备: 向 N4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)喹唑啉-4,6-二胺(0.292 g, 0.764 mmol)在 THF/二氯乙烷(6 mL/3 mL)中的溶液加入二(1H-咪唑-1-基)甲烷硫酮(0.150 g, 0.840 mmol)。在室温搅拌 1 小时之后, 将 80%的溶剂蒸发并且加入 DMF(4 mL)。将反应溶液再搅拌 1 小时, 得到粗产物。

步骤 B: 3-(4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)喹唑啉-6-基)-1-(2-羟基乙基)-1-甲基硫脲的制备: 向 N-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-异硫氰基喹唑啉-4-胺(0.324 g, 0.763 mmol)加入 2-(甲基氨基)乙醇(0.115 g, 1.53 mmol)。在搅拌 2 小时之后, 将混合物用乙酸乙酯(20 mL)和水(10 mL)稀释。有机相用 Na₂SO₄干燥并且浓缩, 得到粗产物。

步骤 C: (Z)-N4-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(3-甲基噻唑烷-2-亚基)喹唑啉-4,6-二胺的制备: 向 3-(4-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)喹唑啉-6-基)-1-(2-羟基乙基)-1-甲基硫脲(0.38 g, 0.76 mmol)的 THF(4 mL)溶液加入 NaOH(40%, 3.8 mmol), 随后加入 4-甲基苯-1-磺酰氯(0.29 g, 1.5 mmol)。在室温搅

拌 2 小时之后, 将反应混合物减压浓缩。将残余物色谱纯化(二氯甲烷/甲醇/30%NH₄OH 20:1:0.02), 得到产物。MS APCI(+)m/z 482(M+1)检测值; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 8.65(m, 2H), 8.18(m, 2H), 7.85(d, 1H, J = 7 Hz), 7.7(s, 1H), 7.62(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.55(s, 1H), 6.95(m, 1H), 6.8(m, 1H), 6.68(m, 1H), 4.26(m, 2H), 3.78(m, 2H), 3.2(s, 3H), 2.15(s, 3H).

实施例 20



N4-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4-甲基噻唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺

步骤 A: 6-碘喹唑啉-4-酚的制备: 将 2-氨基-5-碘苯甲酸(125 g, 475 mmol)和甲酰胺(200 mL)的混合物加热到 190℃, 维持 2 小时。在冷却到室温之后, 将反应混合物倾倒在水(500 mL)中并且搅拌 2 小时。将固体过滤并且在高真空下干燥, 得到产物(108 g, 83%)。

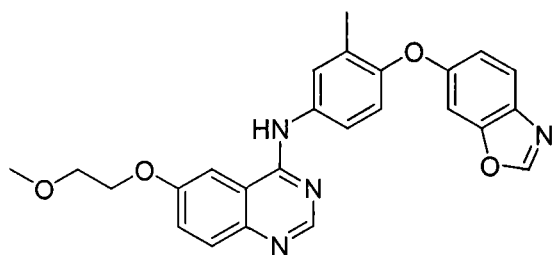
步骤 B: 4-氯-6-碘喹唑啉的制备: 向冷却的(0℃)6-碘喹唑啉-4-酚(107.6 g, 396 mmol)和 DIEA(138 mL, 791 mmol)在二氯乙烷(600 mL)中的悬浮液加入 POCl₃(44.25 mL, 475 mmol)。在加热到 90℃维持 16 小时之后, 将反应混合物冷却到室温并且通过过滤收集晶体(73.8 g)。将滤液减压浓缩并且与甲苯共沸两次。将固体(8.3 g)与异丙醇(450 mL)研磨并且在冰浴中冷却, 然后通过过滤收集并且在高真空下干燥。将两种固体合并, 得到产物(82.1 g, 71%), 为白色固体。

步骤 C: N-(4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-碘喹唑啉-4-胺 盐酸盐的制备: 向 4-氯-6-碘喹唑啉(6.07 g, 20.9 mmol)的异丙醇(83 mL)溶液加入 4-(H-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺

(5.00 g, 20.9 mmol)。在加热到 80℃维持 4 小时之后，将混合物冷却到室温并且过滤。固体用冷的异丙醇洗涤并且从异丙醇重结晶，得到产物(2.66 g, 24%)为黄色固体。

步骤 D: N4-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4-甲基噻唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺的制备: 将 N-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-碘喹唑啉-4-胺盐酸盐(0.20 g, 0.378 mmol)和 4-甲基噻唑-2-胺(0.086 g, 0.755 mmol)和 2-甲基丙烷-2-醇钠(0.145 g, 1.51 mmol)、Xanthphos(0.016 g, 0.028 mmol)、Pd₂dba₃(0.017 g, 0.018 mmol)在甲苯(3.6 mL)中的溶液脱气并且密封。在加热到 100℃维持 16 小时之后，混合物用水和乙酸乙酯稀释。将得到的固体过滤，得到产物，为棕色固体。MS APCI(+)m/z 480(M+1)检测值; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 9.96(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.55(d, 1H), 7.79(m, 5H), 7.44(s, 1H), 7.14(d, 1H), 6.80(dd, 1H), 6.55(d, 1H), 2.50(s, 3H), 2.21(s, 3H).

实施例 21



N-(4-(苯并[d]噻唑-6-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺

步骤 A: 2-氨基苯-1,4-二酚的制备: 向 2-硝基苯-1,4-二酚(3.00 g, 19.34 mmol)的乙醇(100 mL)溶液加入 10%炭载钯(0.600 g, 0.564 mmol)。在 40 psi 的氢气下振摇 2 小时之后，将混合物过滤并且将滤液减压浓缩，得到产物，为固体。

步骤 B: 苯并[d]噻唑-5-酚的制备: 向 2-氨基苯-1,4-二酚(2.40 g, 19.2 mmol)的原甲酸三乙酯(10 mL)溶液加入 3 滴浓 HCl。在加热到 65℃维

持 30 分钟并且在室温搅拌 16 小时之后, 将混合物倾倒在水中并且用乙酸乙酯提取(2 X)。将有机相用 HCl(2N)和饱和的 NaHCO₃ 洗涤, 干燥, 并且减压浓缩, 得到产物(2.09 g, 81%), 为红-黑色 固体。

步骤 C: 5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[d]噁唑的制备: 向苯并[d]噁唑-5-酚(1.50 g, 11.10 mmol)和 1-氟代-2-甲基-4-硝基苯(1.89 g, 12.21 mmol)的 DMF 溶液加入碳酸铯(1.81 g, 5.55 mmol)和碳酸钾(2.30 g, 16.65 mmol)。在加热到 50℃维持 16 小时之后, 将混合物倾倒在冰水中并且用乙酸乙酯提取(3 X)。合并的有机物用盐水洗涤, 干燥, 并且减压浓缩。将残余物色谱纯化(含 30%乙酸乙酯的己烷), 得到产物(1.69 g, 56%), 为白色固体。

步骤 D: 4-(苯并[d]噁唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺的制备: 向 5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[d]噁唑(1.65 g, 6.12 mmol)的乙醇溶液加入 Pd/C(0.130 g, 0.122 mmol)。在氢气气氛下搅拌 16 小时之后, 将混合物过滤并且滤液浓缩, 得到产物(0.81 g, 55%), 为黄色油状物。

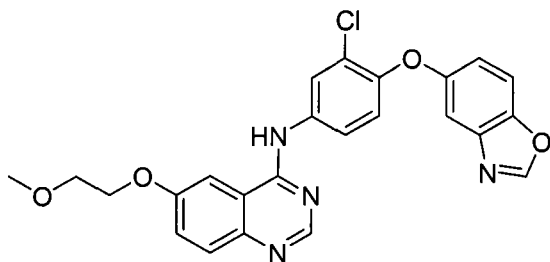
步骤 E: 4-氯喹唑啉-6-酚的制备: 将 4-氯喹唑啉-6-基乙酸酯(10.0 g, 44.9 mmol)和氨(200 mL, 7N 的甲醇溶液)的混合物一起搅拌 1 小时。将反应混合物浓缩到约 3 mL 并且与乙醚研磨, 得到产物(6.50 g, 80%), 为棕色固体。

步骤 F: 4-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉的制备: 向 4-氯喹唑啉-6-酚(1.00 g, 5.54 mmol)、三苯膦(1.45 g, 5.54 mmol)和 2-甲氧基乙醇(0.421 g, 5.54 mmol)的二氯甲烷(83 mL)溶液加入偶氮二羧酸二异丙酯(1.18 g, 5.54 mmol)。在室温搅拌 16 小时之后, 将混合物减压浓缩。将残余物色谱纯化(30%乙酸乙酯, 在己烷中), 得到产物(1.15 g, 87%), 为白色固体。

步骤 G: N-(4-(苯并[d]噁唑-5-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙

氧基)喹唑啉-4-胺: 向 4-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉(0.199 g, 0.83 mmol)和 4-(苯并[d]噁唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺(0.200 g, 0.83 mmol)在异丙醇(2 mL)和 DCE(2 mL)中的溶液。在加热到 80℃维持 12 小时之后, 将混合物减压浓缩。将残余物在饱和的 NaHCO₃ 和 EtOAc 之间分配。水相用 EtOAc 提取两次, 合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并且浓缩。将残余物色谱纯化, 得到产物(0.100 g, 27%), 为灰白色固体。MS APCI(+)m/z 443(M+1)检测值; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ 9.59(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.75(m, 4H), 7.52(dd, 1H), 7.26(m, 1H), 7.10(m, 1H), 6.97(d, 1H), 4.30(m, 2H), 3.76(m, 2H), 3.36(s, 3H), 2.24(s, 3H)。

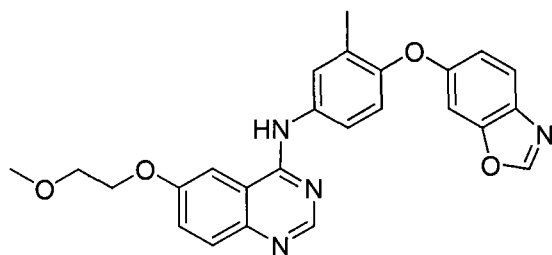
实施例 22



N-(4-(苯并[d]噁唑-5-基氧基)-3-氯苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺

根据实施例 21 的方法制备, 使用 1-氟代-2-氯-4-硝基苯代替 1-氟代-2-甲基-4-硝基苯, 不同之处在于硝基的还原使用在 MeOH/THF 中的 Zn/NH₄Cl 进行。MS APCI(+)m/z 463.3(M+1)检测值。

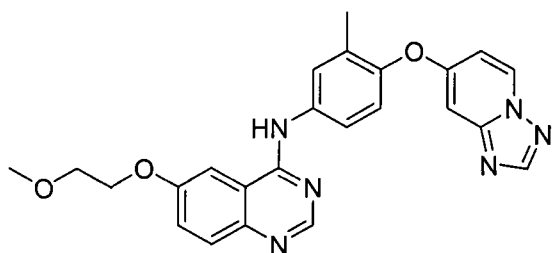
实施例 23



N-(4-(苯并[d]噁唑-6-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺

根据实施例 21 的方法制备, 使用 2-氨基苯-1,5-二酚代替 2-氨基苯-1,4-二酚。MS APCI(+)m/z 443(M+1)检测值; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.74(m, 4H), 7.52(dd, 1H), 7.29(d, 1H), 7.05(m, 2H), 4.30(m, 2H), 3.77(m, 2H), 3.36(s, 3H), 2.23(s, 3H)。

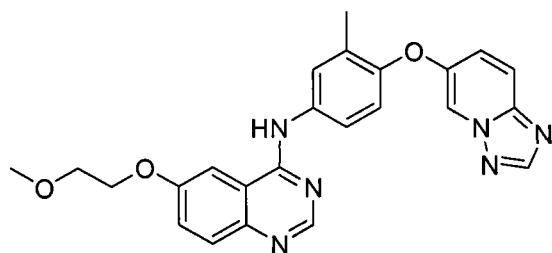
实施例 24



N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺

根据实施例 21 的方法制备, 使用 4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺代替 4-(苯并[d]噁唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺。MS APCI(+)m/z 443.2。

实施例 25



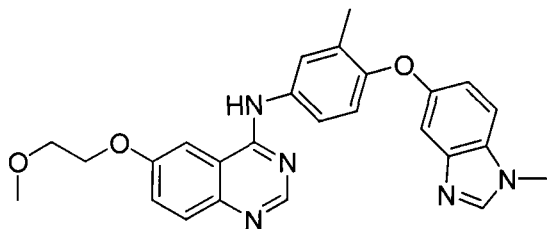
N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺

步骤 A. 4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)-3-甲基苯胺的制备: 根据实施例 11 的方法制备, 使用 5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺代替 4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺。

步骤 B. N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺: 根据实施例 21 的方法制备, 使用

4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)-3-甲基苯胺代替 4-(苯并[d]咪唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺。MS APCI(+)m/z 443.3。

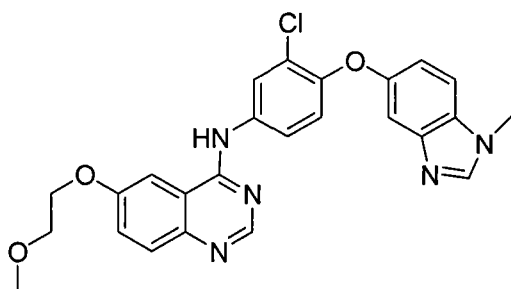
实施例 26



6-(2-甲氧基乙氧基)-N-(3-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基氧基)苯基)喹唑啉-4-胺

根据实施例 21 的方法制备, 使用 3-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基氧基)苯胺代替 4-(苯并[d]咪唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺。MS APCI(+)m/z 456(M+1)检测值; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.68(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.83(d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.56(s, 1H), 7.53(d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.49(dd, 1H, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 7.38(dd, 1H, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 7.34(d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.30(d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.08(dd, 1H, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 6.87(d, 1H, $J = 9$ Hz), 4.23(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.80(m, 2H), 3.47(s, 3H), 2.30(s, 3H)。

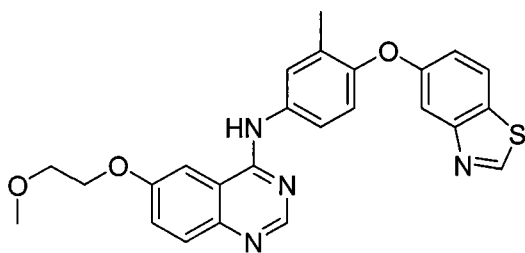
实施例 27



N-(3-氯-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基氧基)苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺

根据实施例 26 的方法制备, 使用 1-氟代-2-氯-4-硝基苯代替 1-氟代-2-甲基-4-硝基苯, 不同之处在于硝基的还原使用在 MeOH/THF 中的 $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 进行。MS APCI(+)m/z 476.3(M+1)检测值。

实施例 28

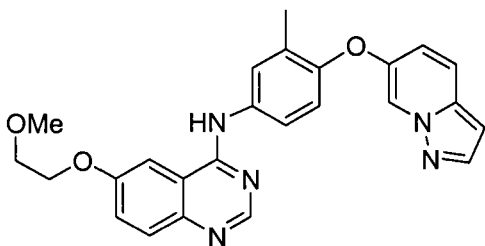


N-(4-(苯并[d]噻唑-5-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺盐酸盐

步骤 A: 4-(苯并[d]噻唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺的制备: 根据实施例 8 的方法制备, 使用 5-甲氧基苯并[d]噻唑代替 6-甲氧基苯并[d]噻唑。

步骤 B: N-(4-(苯并[d]噻唑-5-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺: 根据实施例 21 的方法制备, 使用 4-(苯并[d]噻唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺代替 4-(苯并[d]噻唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺。

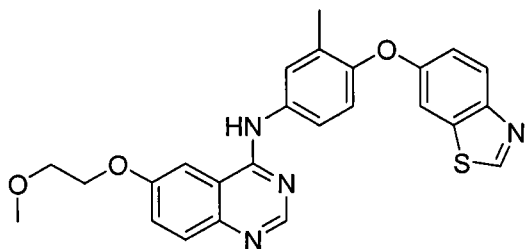
实施例 29



N-(4-(H-吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺盐酸盐

根据实施例 21 的方法制备, 使用吡唑并[1,5-a]吡啶-6-酚(Miki, Y. 等人, J. Heterocycles, 1996, 43, 2249)代替苯并[d]噻唑-5-酚。MS APCI(+) m/z 442.2(M+1)检测值。

实施例 30

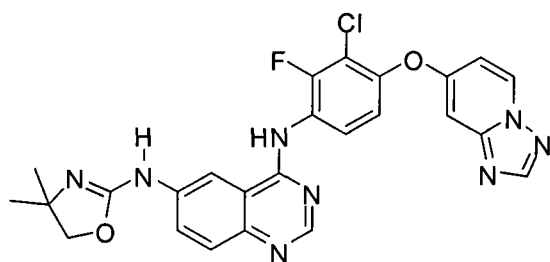


N-(4-(苯并[d]噻唑-6-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)喹

唑啉-4-胺

根据实施例 21 的方法制备, 使用 4-(苯并[d]噻唑-6-基氧基)-3-甲基苯胺代替 4-(苯并[d]噻唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺。

实施例 31



N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟代苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺

步骤 A: (Z)-N'-(4-(苄基氧基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲脒的制备: 向 250 mL 的单口圆底烧瓶加入 4-(苄基氧基)吡啶-2-胺(6.012 g, 30.02 mmol)、二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(5.535 ml, 39.03 mmol)和乙醇(100.1 ml)。加入几滴 TFA 并将反应加热到 50℃, 维持 4 小时。就反应冷却到环境温度并且浓缩。粗产物不经纯化用于下一步。

步骤 B: (Z)-N'-(4-(苄基氧基)吡啶-2-基)-N-羟基甲脒的制备: 向 100 mL 的单口圆底烧瓶加入(Z)-N'-(4-(苄基氧基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲脒(7.66 g, 30.0 mmol)、羟胺盐酸盐(2.40 g, 34.5 mmol)、丙烷-2-醇(33.3 ml)、和 THF(5 ml)。将分液加热到 50℃, 维持 7 小时, 然后浓缩。残余物与 EtOAc/THF 研磨并且过滤。将滤液浓缩并且与二氯甲烷研磨, 得到产物, 为白色固体。

步骤 C: 7-(苄基氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的制备: 将三氟乙酸酐(2.62 mL, 18.9 mmol)滴加到(Z)-N'-(4-(苄基氧基)吡啶-2-基)-N-羟基甲脒(4.37 g, 17.9 mmol)的 THF(180 mL)溶液中并将混合物冷却到 0℃。然后将冰浴除去并将反应搅拌 12 小时。将反应浓缩到约 15-25 mL 然后倾倒在 400 mL 的冰冻的 1 M NaOH 中。将混合物搅拌 1 小时。通过过滤收集得到的白色固体, 用己烷洗涤并且在高真空下干燥 1 小时,

得到期望的产物。

步骤 D: [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-酚的制备: 向 250 mL 的单口圆底烧瓶加入 7-(苄基氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3.20 g, 14.2 mmol)、Pd/C(0.756 g, 0.710 mmol)、和 THF(125 mL)。将反应在氢气气氛下搅拌 16 小时, 然后过滤(GF 滤纸)并且浓缩为白色固体。将固体与 EtOAc 研磨并且通过过滤收集, 得到期望的产物。

步骤 E: 3-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁基酯的制备: 向 125 mL 的单口圆底烧瓶加入二-叔丁氧基-N,N-二甲基甲胺(48.2 ml, 201 mmol)、3-氯-2,4-二氟苯甲酸(9.67 g, 50.2 mmol)、和 DMF(50 ml)。将反应加热到 80℃, 维持 48 小时。在冷却到环境温度之后, 反应用饱和的 NaHCO₃ 和 EtOAc 稀释。水相用 EtOAc 提取并将合并的有机相用饱和的 NaHCO₃ 和盐水洗涤, 干燥, 过滤并且浓缩, 得到期望的产物, 为金色的油状物。

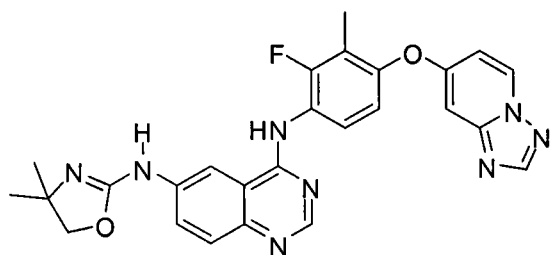
步骤 F: 4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟代苯甲酸叔丁酯的制备: 向小瓶加入 3-氯-2,4-二氟苯甲酸叔丁酯(0.210 g, 0.845 mmol)、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-酚(0.114 g, 0.845 mmol)、碳酸铯(0.413 g, 1.27 mmol)、和 DMF(1.7 ml)。将反应加热到 80℃, 维持 12 小时, 然后倾倒在冰水中。通过过滤收集得到的固体并且通过快速色谱法纯化, 用 10% EtOAc/己烷到 50% EtOAc/己烷的梯度洗脱, 得到期望的产物。

步骤 G: 4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟代苯甲酸的制备: 向 25 ml 烧瓶加入 4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟代苯甲酸叔丁酯(0.060 g, 0.16 mmol)和二氯甲烷(1.6 ml)。将反应冷却到 0℃, 并且加入 2,2,2-三氟乙酸(0.50 ml, 0.16 mmol)。将反应搅拌 20 分钟, 然后回温到环境温度, 搅拌另外的 3 小时, 然后浓缩, 得到期望的产物, 为无色的油状残余物。

步骤 H: 4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟代苯胺的制备: 向小瓶加入 4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟代苯甲酸(0.090 g, 0.2925 mmol)、三乙胺(0.1223 ml, 0.8776 mmol)和 DMF(1.5 ml)。加入二苯基磷酰基叠氮化物(0.1630 ml, 0.7313 mmol)。将反应在环境温度搅拌 3 小时, 然后加入水(0.2199 ml, 0.2925 mmol)。将小瓶密封并且加热到 100℃, 维持 1 小时, 然后冷却到环境温度并且倾倒在 1 N NaOH/冰中。反应用 EtOAc 提取并将有机层干燥, 过滤并且浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用 100% EtOAc 到 10%(含 6% NH₄OH)MeOH/EtOAc 梯度洗脱。

步骤 I: N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟代苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺的制备: 根据实施例 1 的方法制备, 使用 4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟代苯胺代替 3-甲基-4-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基氧基)苯胺。MS APCI(+)*m/z* 519.3(*M*+1, 氯模式)检测值。

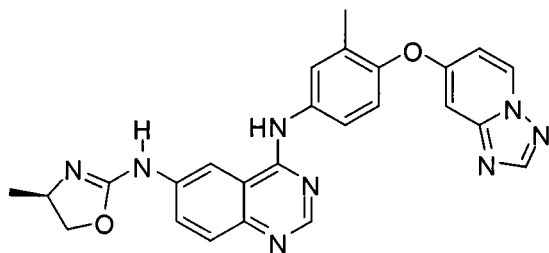
实施例 32



N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟代-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺

根据实施例 31 的方法制备, 使用 2,4-二氟-3-甲基苯甲酸代替 3-氯-2,4-二氟苯甲酸。MS APCI(+)*m/z* 499.3(*M*+1)检测值。

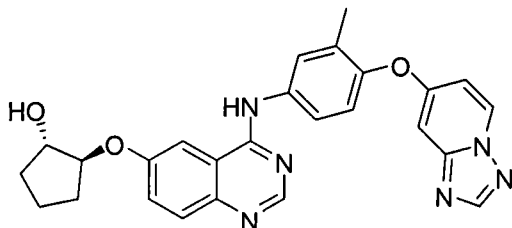
实施例 33



(R)-N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺

根据实施例 1 的方法制备,使用(R)-2-氨基丙烷-1-醇代替 2-氨基-2-甲基丙烷-1-醇和 4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺代替 3-甲基-4-(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基氧基)苯胺。MS APCI(+)m/z 467.3(M+1)检测值。

实施例 34



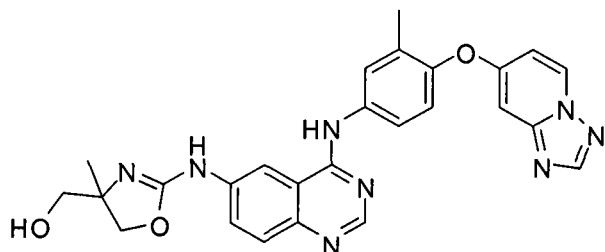
反式-2-(4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)喹唑啉-6-基氧基)环戊醇

步骤 A: 4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)喹唑啉-6-酚盐酸盐的制备: 根据实施例 15 制备, 使用 4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺代替 4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺。

步骤 B: 反式-2-(4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)喹唑啉-6-基氧基)环戊醇的制备: 向 50 mL 烧瓶加入 4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)喹唑啉-6-酚盐酸盐(3.117 g, 7.406 mmol)、6-氧杂双环[3.1.0]己烷(0.6924 mL, 7.777 mmol)、氢氧化铯一水化物(2.736 g, 16.29 mmol)、DMF(20 mL)。将反应加热到 92℃, 维持 12 小时, 然后冷却到室温并且用 200 mL 水稀释。将混合物搅拌 24 小时。通过过滤收集得到的沉淀物, 用水洗涤并且空

气干燥，得到 2.80 g 的标题化合物，为外消旋混合物。MS APCI(+)m/z 469.3(M+1)检测值。

实施例 35



(2-(4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)喹啉-6-基氨基)-4-甲基-4,5-二氢咪唑-4-基)甲醇

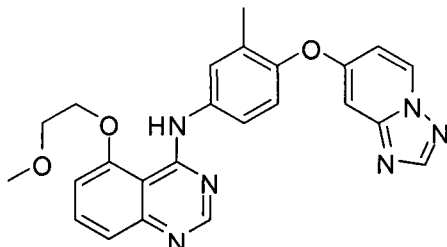
步骤 A: (E)-N'-(4-(3-(1-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫脲基)-2-氰基苯基)-N,N-二甲基甲脒的制备: 根据实施例 1 的方法制备, 使用 2-氨基-3-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-2-甲基丙烷-1-醇代替 2-氨基-2-甲基丙烷-1-醇。

步骤 B: N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)-4-甲基-4,5-二氢咪唑-2-基)喹啉-4,6-二胺的制备: 根据实施例 1 的方法制备, 使用 (E)-N'-(4-(3-(1-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫脲基)-2-氰基苯基)-N,N-二甲基甲脒代替 1-(3-氰基-4-((二甲基氨基)亚甲基氨基)苯基)-3-(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫脲, 和使用 4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺代替 4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺。

步骤 C: (2-(4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)喹啉-6-基氨基)-4-甲基-4,5-二氢咪唑-4-基)甲醇的制备: 将 TBAF(7.799 mmol, 7.79 mL, 1M, 在 THF 中)加入到 N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)-4-甲基-4,5-二氢咪唑-2-基)喹啉-4,6-二胺(2.866 g, 3.900 mmol)的 THF(60 mL)溶液。将反应搅拌 3 小时, 然后浓缩。残余物通

过快速色谱法纯化, 用 EtOAc/Hex/MeOH 9:1:1 (含 0.1% H₂O) 洗脱, 得到标题化合物。MS APCI(+)m/z 497.4(M+1)检测值。

实施例 36



N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-5-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺

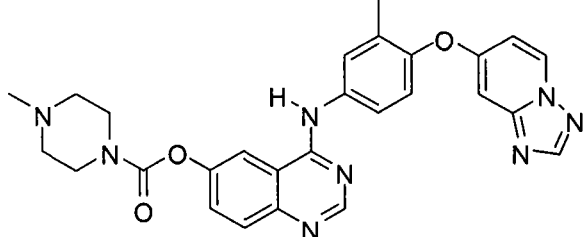
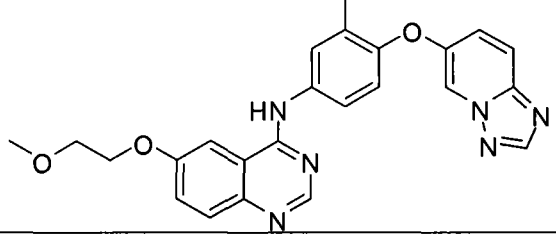
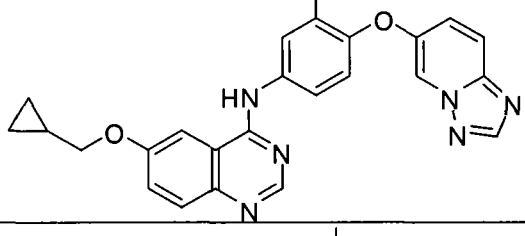
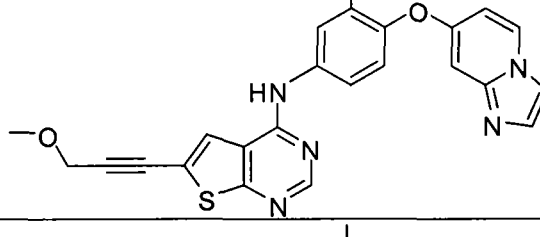
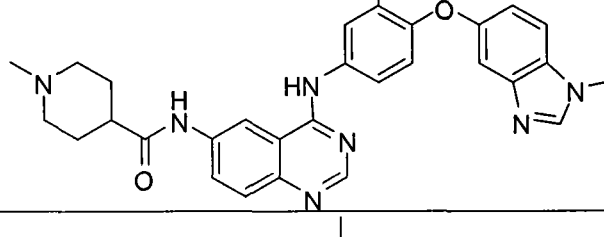
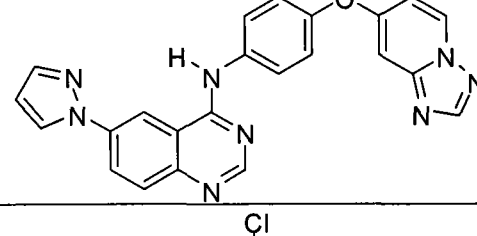
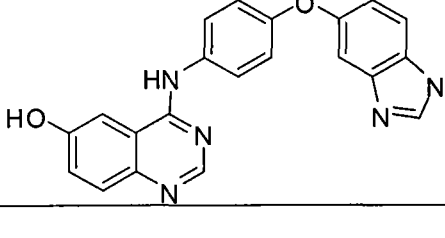
步骤 A: 5-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酚的制备: 向 2-甲氧基乙醇 (0.528 ml, 6.70 mmol) 的 DMA(6 mL) 溶液缓慢加入 514 mg 的 NaH(0.308 g, 12.8 mmol) 的 60% 悬浮液并将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。加入 5-氟代喹唑啉-4(3H)-one(1.0 g, 6.09 mmol) 并将反应混合物在 80℃ 加热 2 小时。将反应浓缩并将残余物悬浮于 EtOH(75 mL) 中, 然后过滤通过 GF/F 滤纸。将滤液浓缩, 得到期望的产物, 为黄色固体。

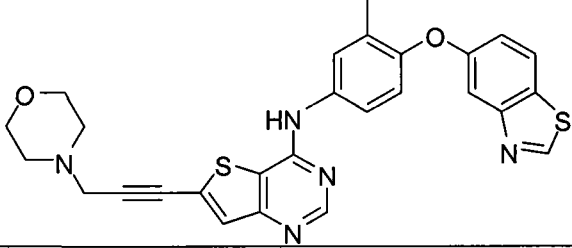
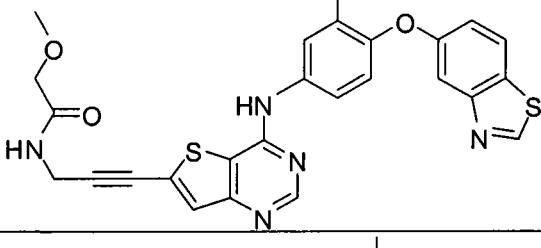
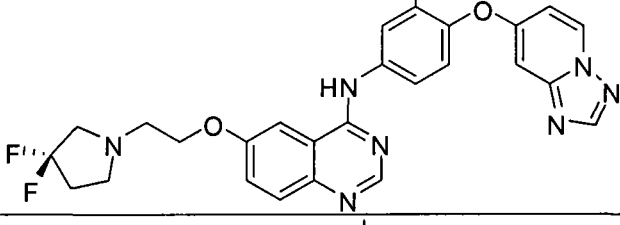
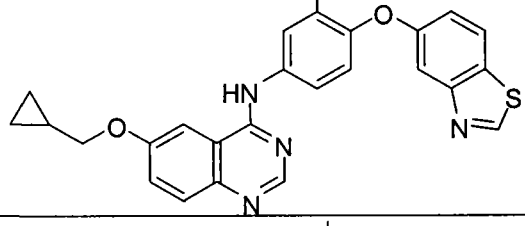
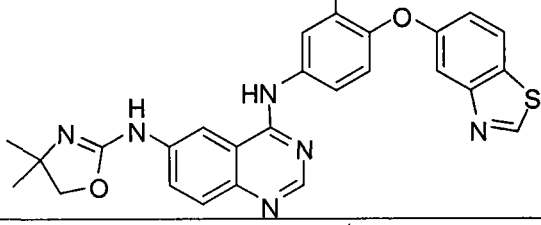
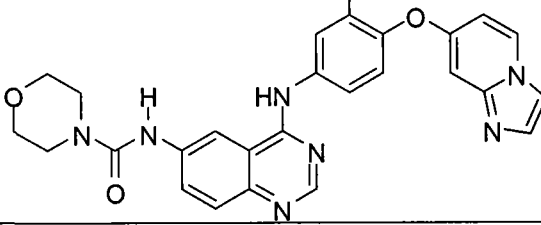
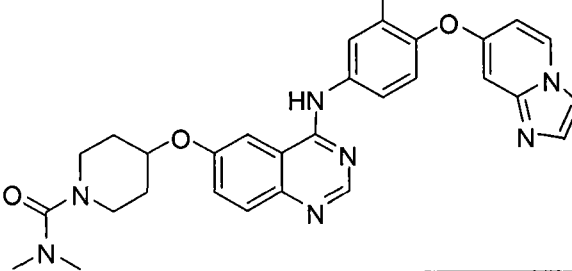
步骤 B: 4-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉的制备: 根据实施例 15 的方法制备, 使用 5-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酚代替 4-羟基喹唑啉-6-基乙酸酯。

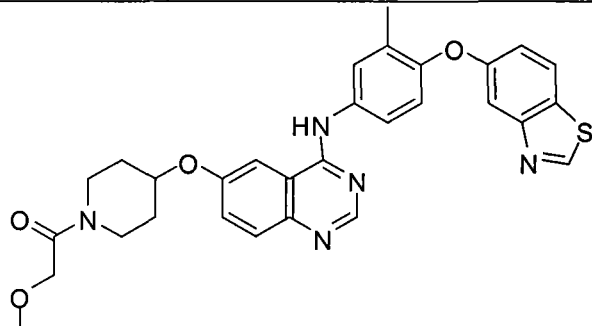
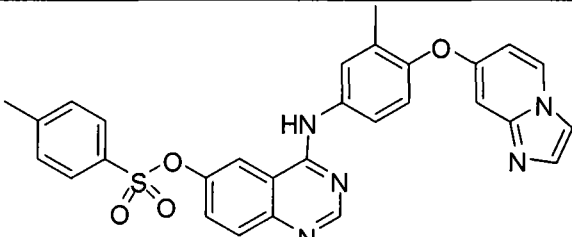
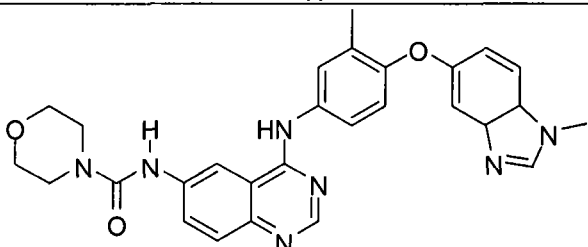
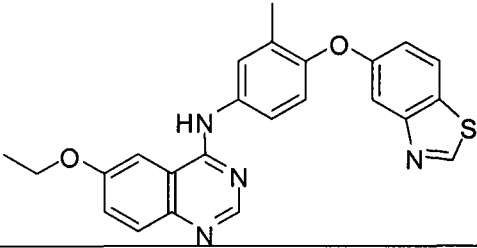
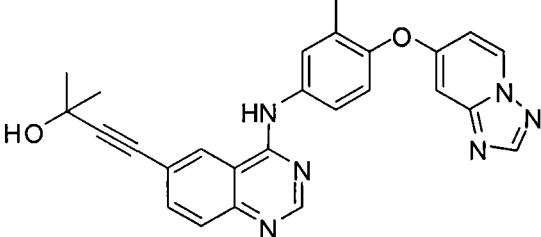
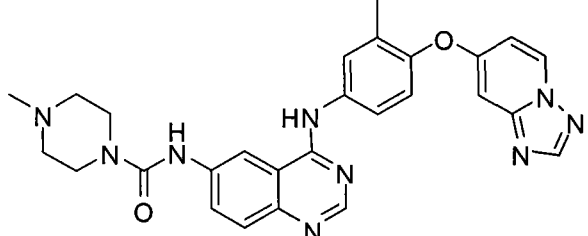
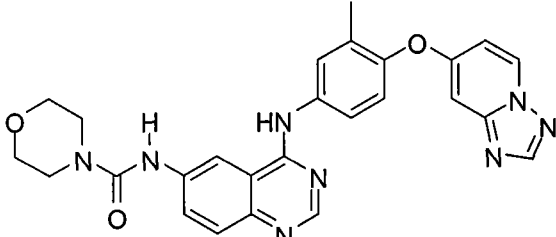
步骤 C: N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-5-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺的制备: 根据实施例 24 的方法制备, 使用 4-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉代替 4-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉。MS APCI(+)m/z 443.1(M+1)检测值。

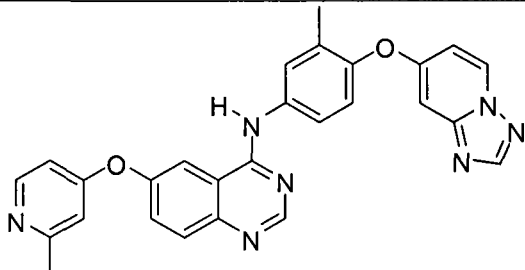
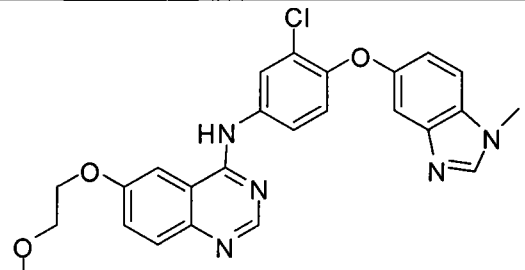
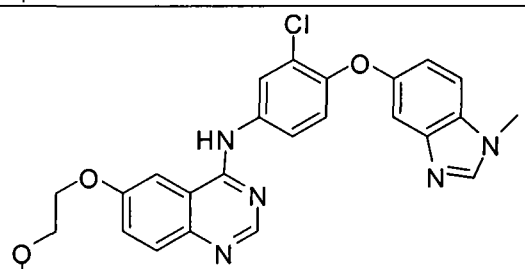
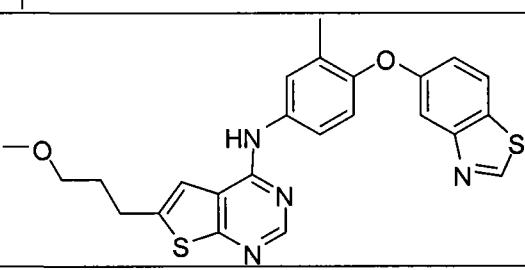
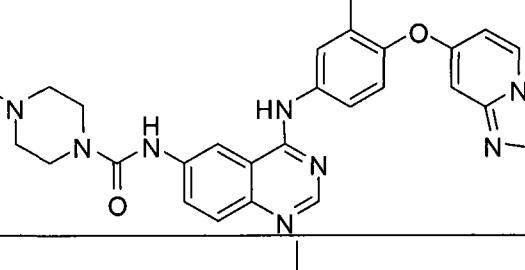
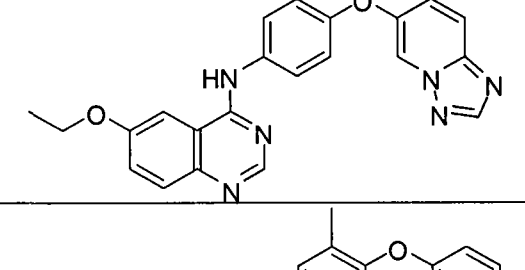
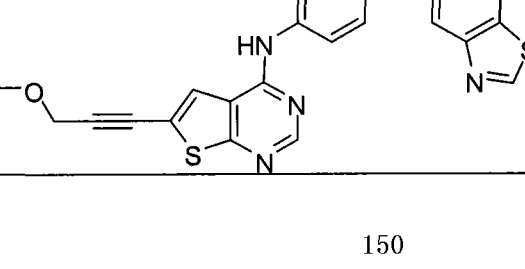
还根据上述方法制备了以下化合物。

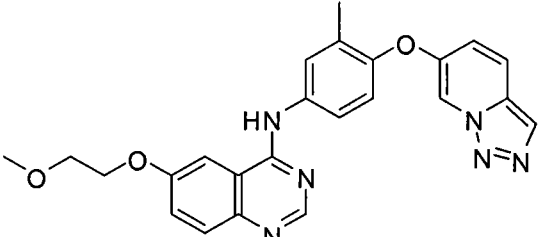
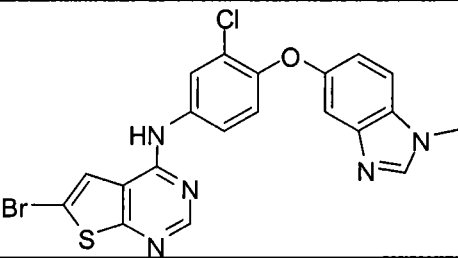
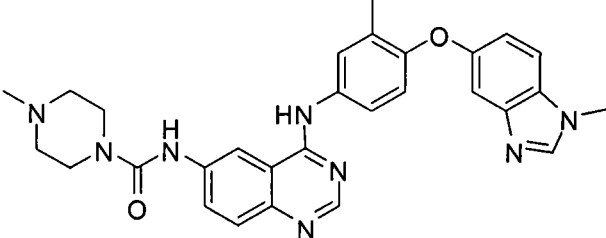
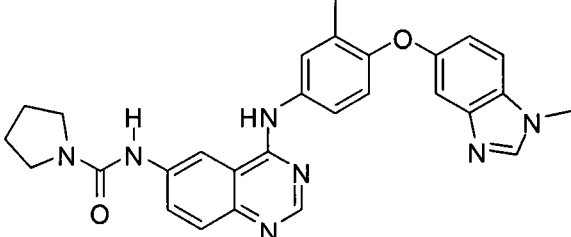
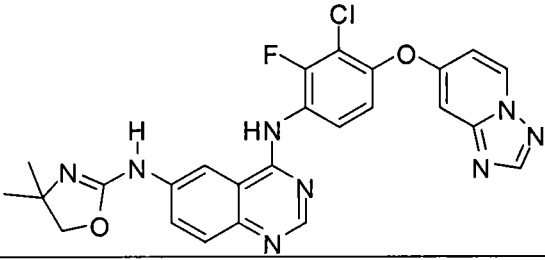
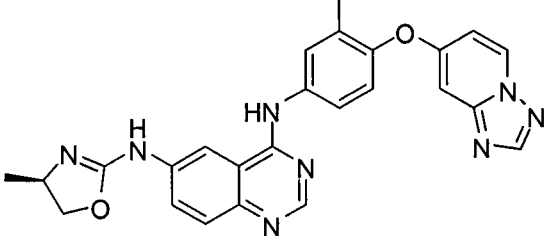
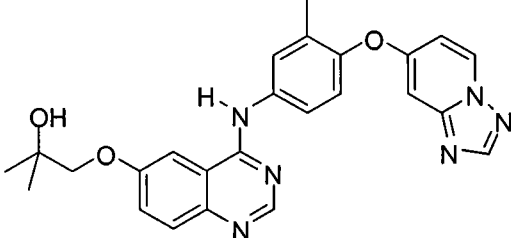
实施 例编 号	结构	MS m/z

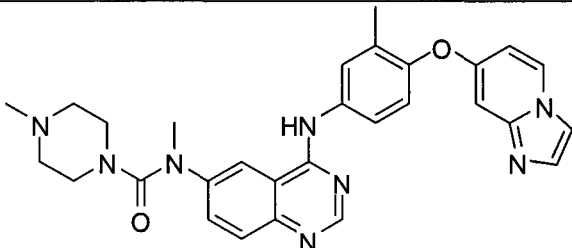
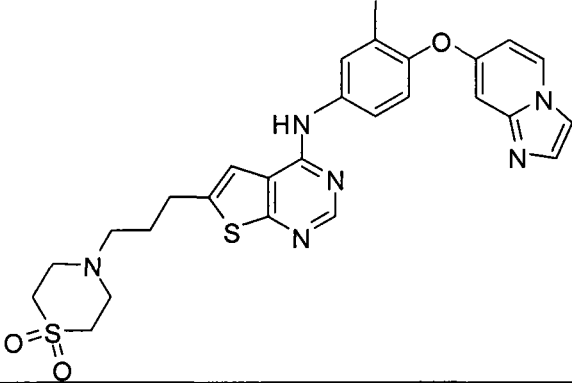
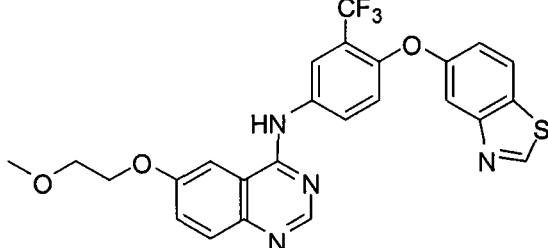
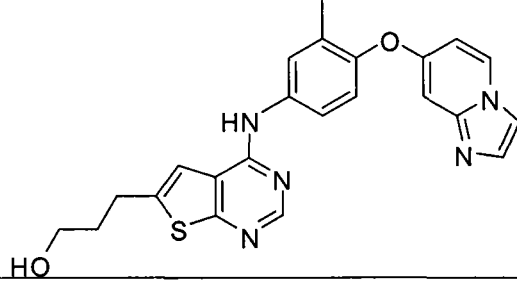
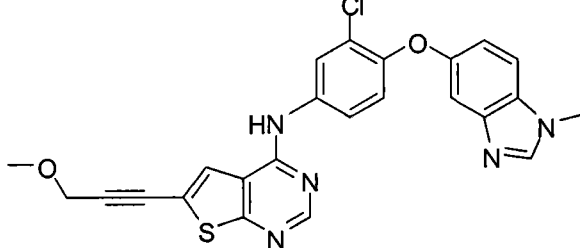
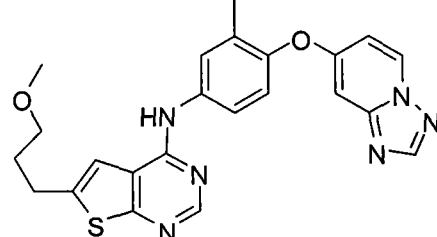
37		511.5(M+1)检测值
38		443.3(M +1)检测值
39		443.3(M+1)检测值
40		442.1(M +1)检测值
41		522.3(M +1)检测值
42		435.4(M +1)检测值
43		418.4(M+1)检测值

44		514.1(M+1)检测值
45		516.1(M+1)检测值
46		518.3(M+1)检测值
47		455.2(M+1)检测值
48		498.0(M+1)检测值
49		496(M+1)检测值
50		538.3(M+1)检测值

51		556.2(M+1)检测值
52		539.2(M+1)检测值
53		510.0(M+1)检测值
54		429.3(M+1)检测值
55		451.0(M+1)检测值
56		510.1(M+1)检测值
57		497.0(M+1)检测值

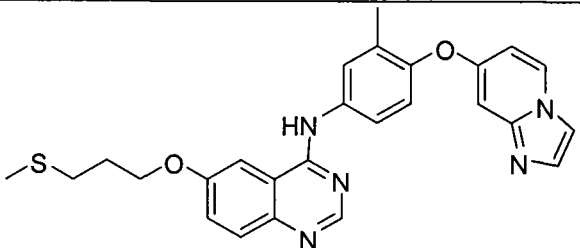
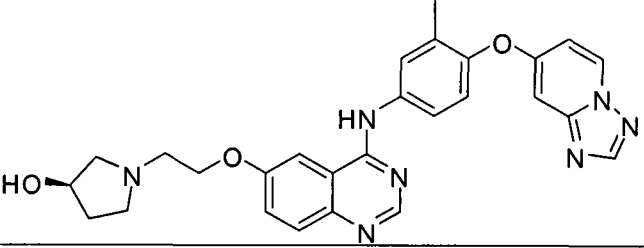
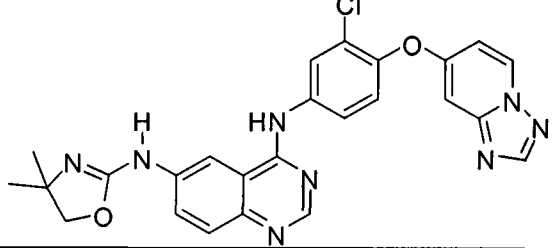
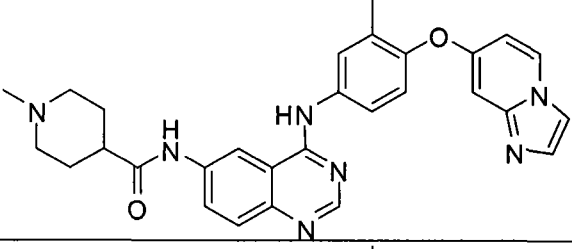
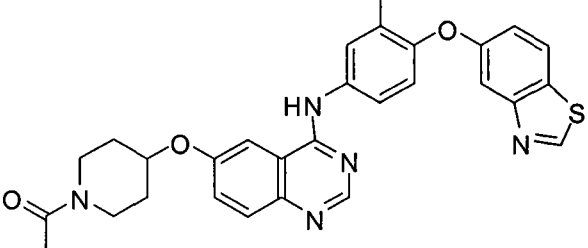
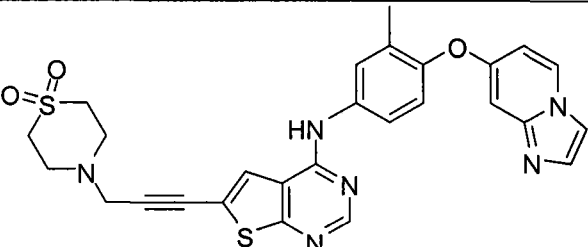
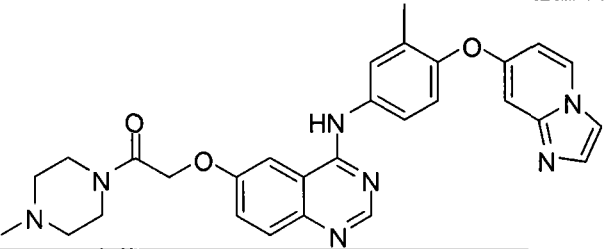
58		476.1(M+1)检测值
59		476.3(M+1)检测值
60		443.3(M+1)检测值
61		463.3(M+1)检测值
62		509.0(M+1)检测值
63		413.3(M+1)检测值
64		459.1(M+1)检测值

65		443.0(M+1)检测值
66		488.2(M+1)检测值
67		523.0(M+1)检测值
68		494.1(M+1)检测值
69		519.3(M+1)检测值
70		467.3(M+1)检测值
71		457.3(M+1)检测值

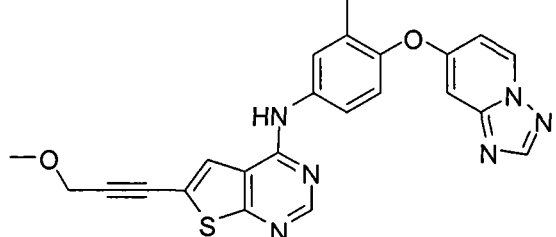
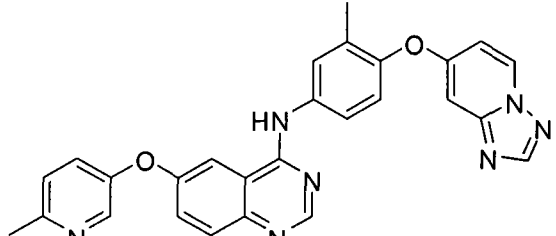
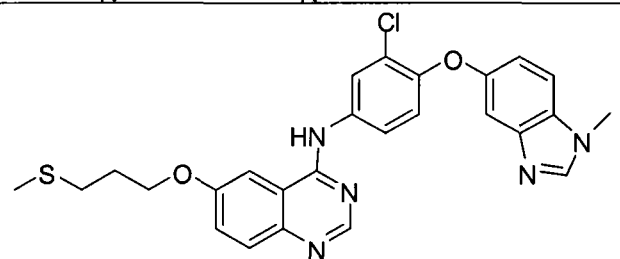
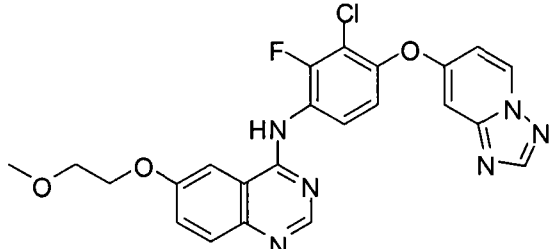
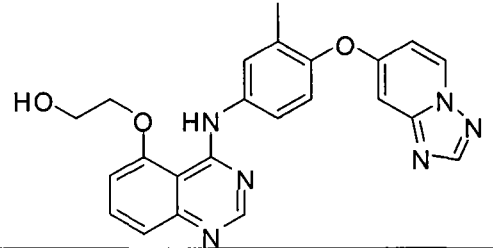
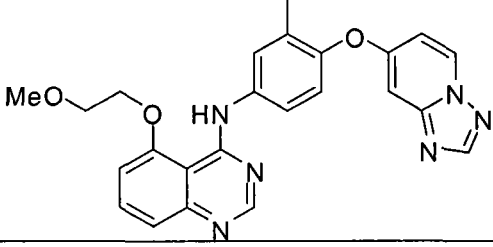
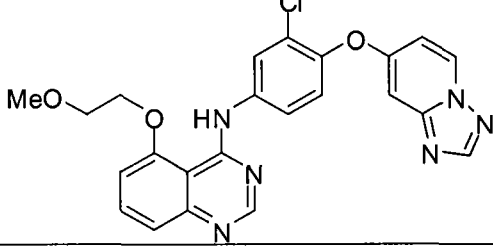
72		523.3(M+1)检测值
73		463.2(M+1)检测值
74		513.2(M+1)检测值
75		432.4(M+1)检测值
76		476.0(M+1)检测值
77		447.3(M+1)检测值

78		467.3(M+1)检测值
79		481.1(M+1)检测值
80		443.3(M+1)检测值
81		503.2(M+1)检测值
82		443.3(M+1)检测值
83		459.2(M+1)检测值
84		428.1(M+1)检测值

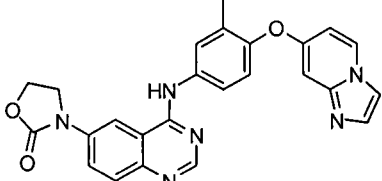
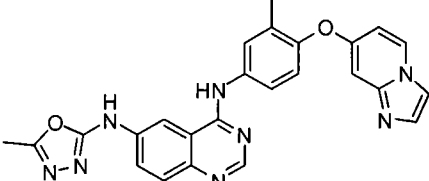
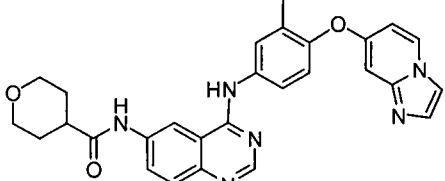
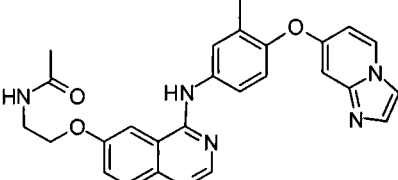
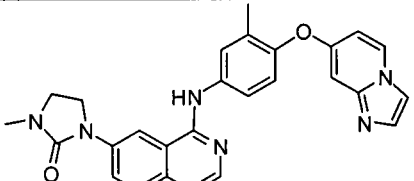
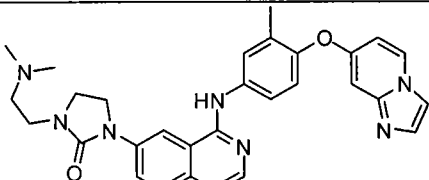
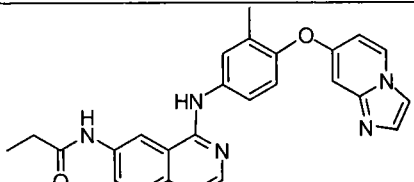
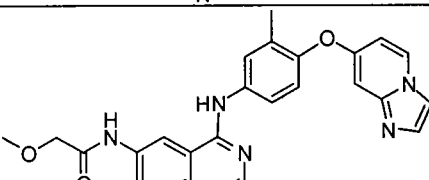
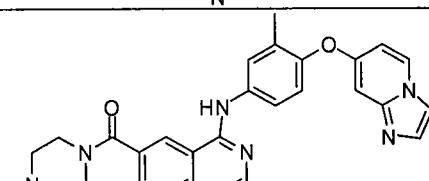
85		499.3(M+1)检测值
86		496.3(M+1)检测值
87		535.3(M+1)检测值
88		498.3(M+1)检测值
89		474.3(M+1)检测值
90		475.2(M+1)检测值
91		500.2(M+1)检测值

92		472.4(M+1)检测值
93		498.2(M+1)检测值
94		501.3(M+1)检测值
95		508.3(M+1)检测值
96		526.2(M+1)检测值
97		545.1(M+1)检测值
98		524.4(M+1)检测值

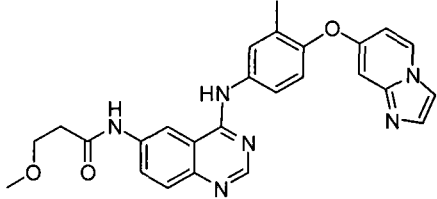
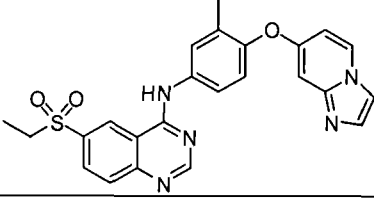
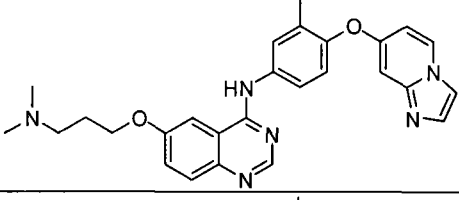
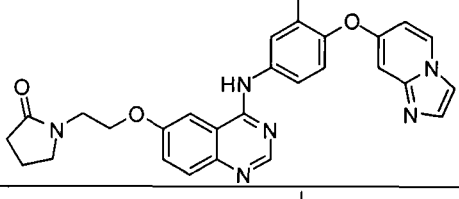
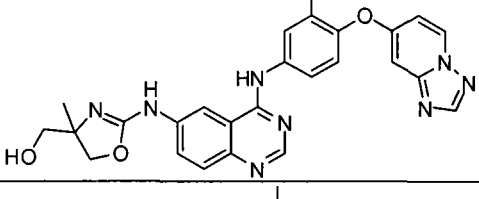
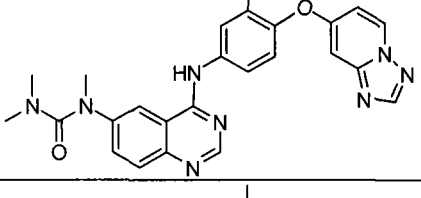
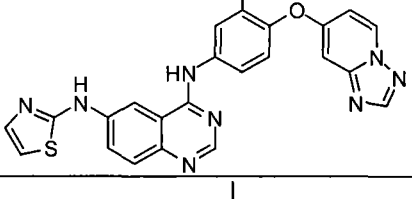
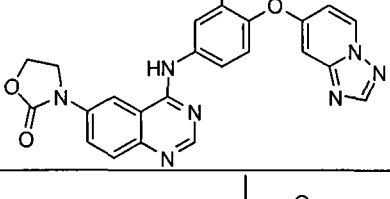
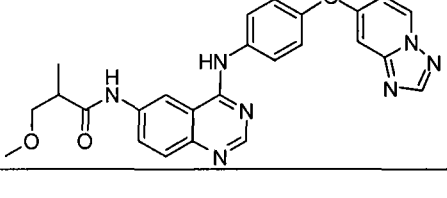
99		524.2(M+1)检测值
100		572.2(M+1)检测值
101		529.3(M+1)检测值
102		545.3(M+1)检测值
103		455.2(M+1)检测值
104		480.1(M+1)检测值
105		481.3(M+1)检测值

106		443.0(M+1)检测值
107		476.4(M+1)检测值
108		506.3(M+1)检测值
109		481.3(M+1)检测值
110		429.3(M+1)检测值
111		443.1(M+1)检测值
112		463.1(M+1)检测值

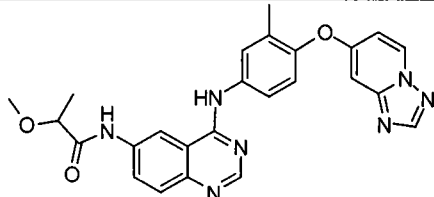
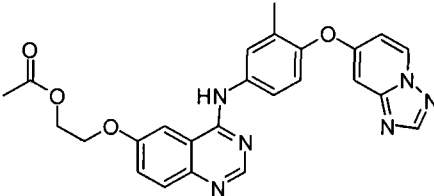
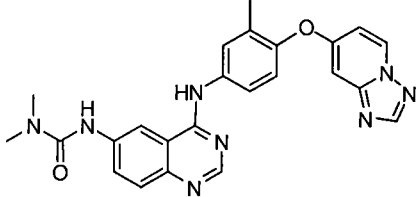
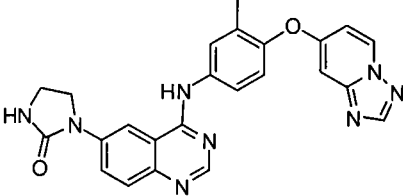
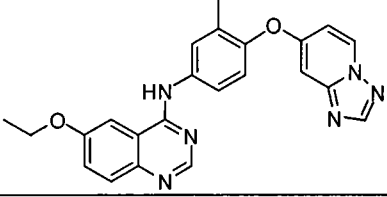
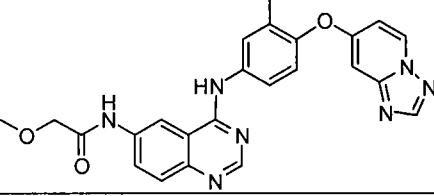
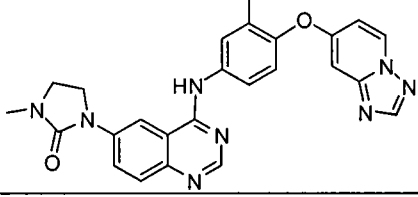
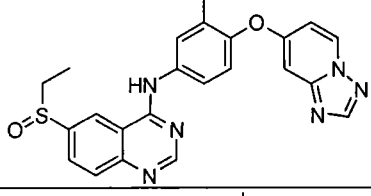
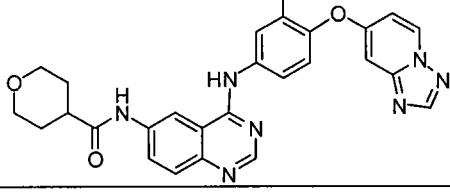
113		454.1(M+1)检测值
114		437.4(M+1)检测值
115		467.2(M+1)检测值
116		483.3(M+1)检测值
117		466.4(M+1)检测值
118		481.3(M+1)检测值
119		481.4(M+1)检测值
120		451.4(M+1)检测值
121		453.3(M+1)检测值

122		453.4(M+1)检测值
123		465.2(M+1)检测值
124		495.3(M+1)检测值
125		469.2(M+1)检测值
126		466.3(M+1)检测值
127		523.3(M+1)检测值
128		439.4(M+1)检测值
129		455.4(M+1)检测值
130		494.3(M+1)检测值

131		483.2(M+1)检测值
132		444.1(M+1)检测值
133		428.4(M+1)检测值
134		439.3(M+1)检测值
135		469.2(M+1)检测值
136		468.3(M+1)检测值
137		452.4(M+1)检测值
138		398.3(M+1)检测值

139		469.3(M+1)检测值
140		460.3(M+1)检测值
141		469.3(M+1)检测值
142		495.2(M+1)检测值
143		497.3(M+1)检测值
144		469.2(M+1)检测值
145		467.4(M+1)检测值
146		454.4(M+1)检测值
147		484.3(M+1)检测值

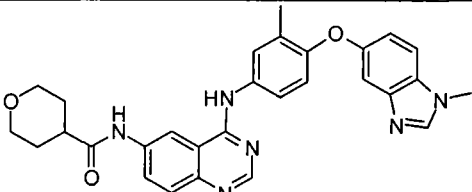
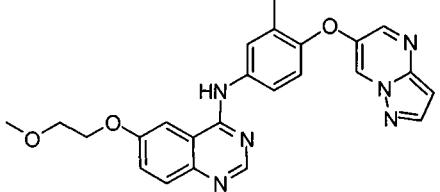
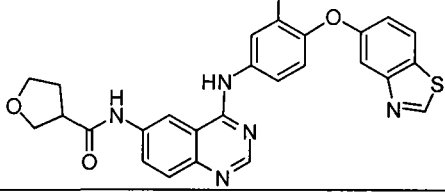
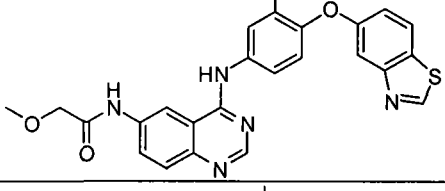
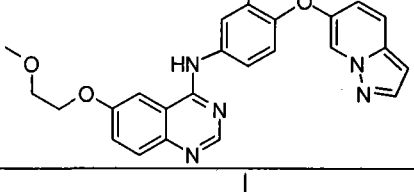
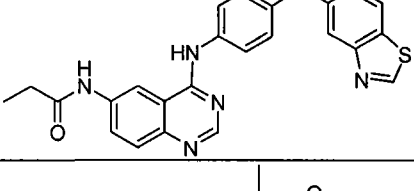
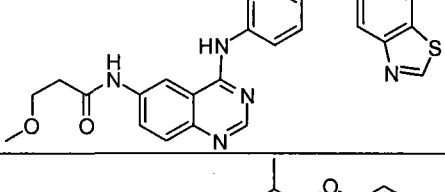
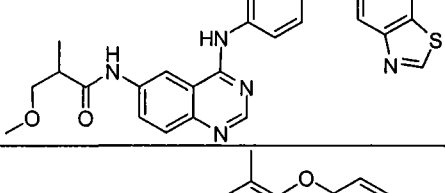
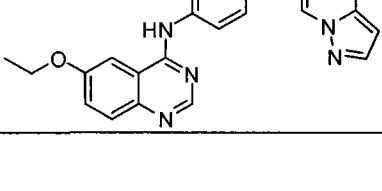
148		429.3(M+1)检测值
149		454.4(M+1)检测值
150		484.1(M+1)检测值
151		482.3(M+1)检测值
152		429.3(M+1)检测值
153		524.2(M+1)检测值
154		452.4(M+1)检测值
155		479.2(M+1)检测值
156		440.2(M+1)检测值

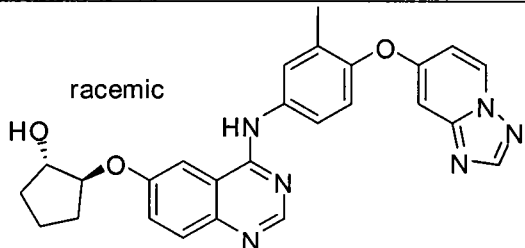
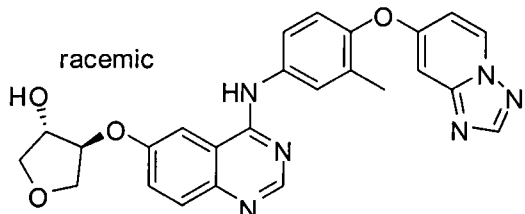
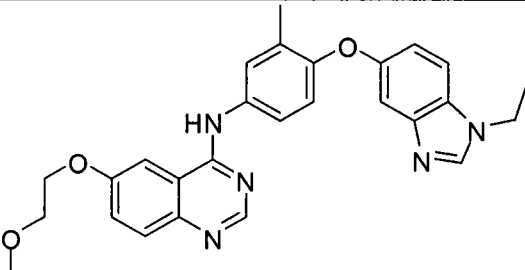
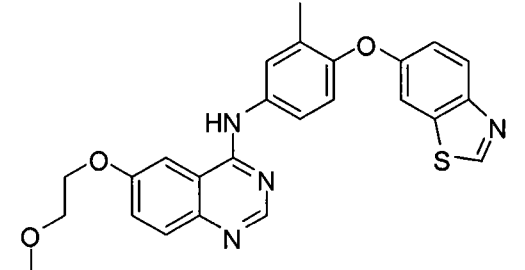
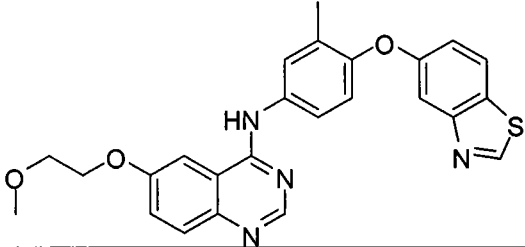
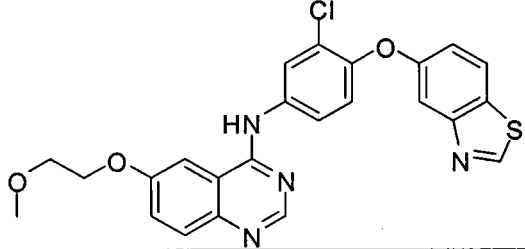
157		470.3(M+1)检测值
158		471.2(M+1)检测值
159		455.1(M+1)检测值
160		453.4(M+1)检测值
161		413.2(M+1)检测值
162		456.2(M+1)检测值
163		467.3(M+1)检测值
164		445.1(M+1)检测值
165		496.4(M+1)检测值

166		496.2(M+1)检测值
167		439.2(M+1)检测值
168		466.3(M+1)检测值
169		438.4(M+1)检测值
170		495.2(M+1)检测值
171		461.3(M+1)检测值
172		497.1(M+1)检测值
173		497.3(M+1)检测值
174		469.3(M+1)检测值

175		482.2(M+1)检测值
176		480.4(M+1)检测值
177		471.3(M+1)检测值
178		509.2(M+1)检测值
179		495.3(M+1)检测值
180		467.3(M+1)检测值
181		474.3(M+1)检测值
182		537.3(M+1)检测值
183		480.2(M+1)检测值

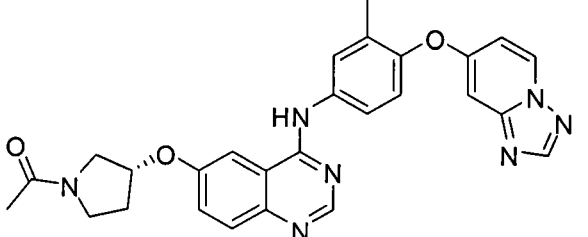
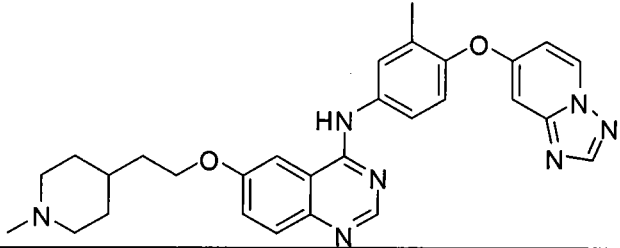
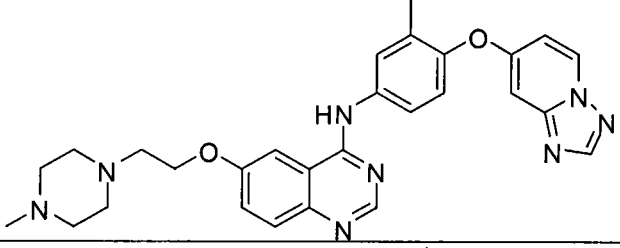
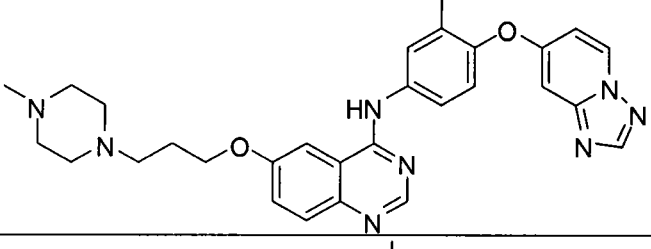
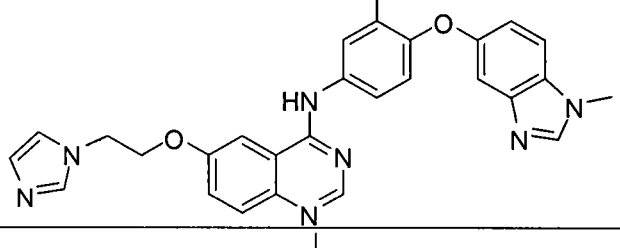
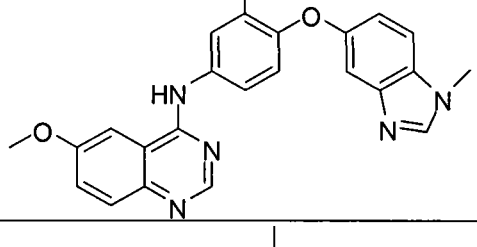
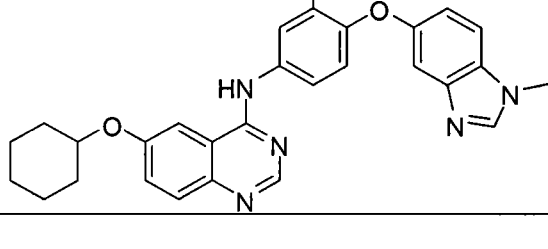
184		468.1(M+1)检测值
185		451.3(M+1)检测值
186		466.3(M+1)检测值
187		483.3(M+1)检测值
188		465.4(M+1)检测值
189		458.1(M+1)检测值
190		442.3(M+1)检测值
191		483.3(M+1)检测值
192		453.3(M+1)检测值

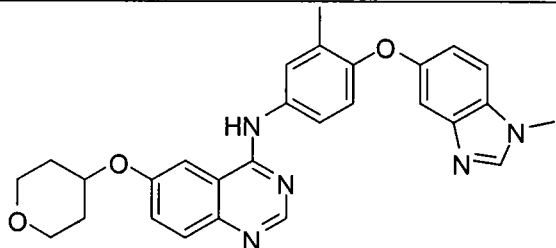
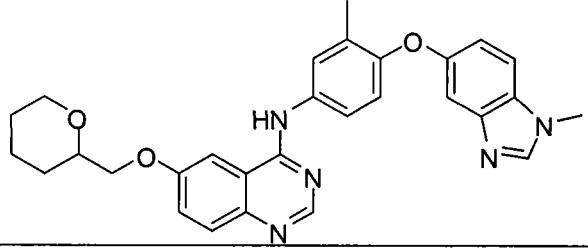
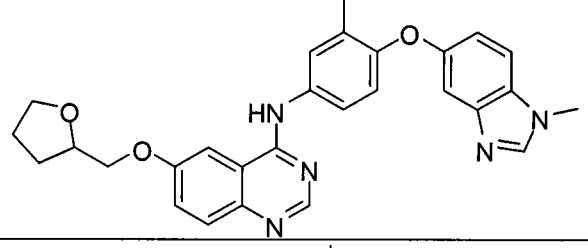
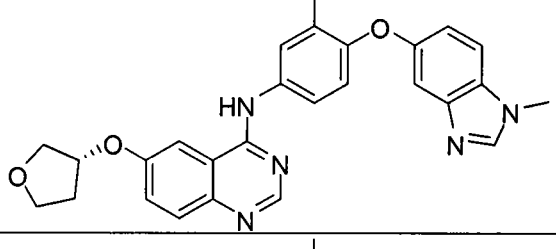
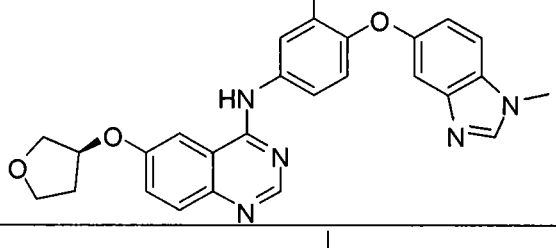
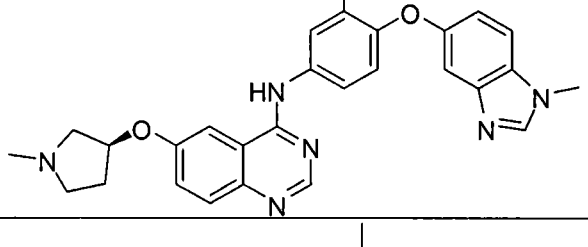
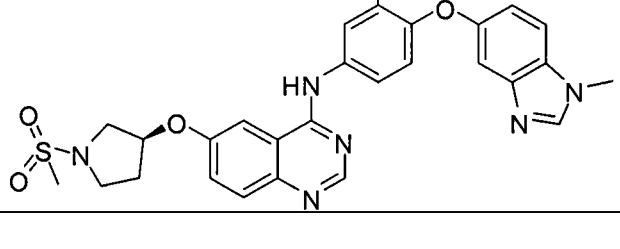
193		509.5(M+1)检测值
194		443.3(M+1)检测值
195		498.3(M+1)检测值
196		472.2(M+1)检测值
197		442.2(M+1)检测值
198		456.2(M+1)检测值
199		486.2(M+1)检测值
200		500.2(M+1)检测值
201		412.3(M+1)检测值

202		469.3(M+1)检测值
203		471.3(M+1)检测值
204		442.3(M+1)检测值
205		470.3(M+1)检测值
206		459.3(M+1)检测值
207		459.2(M+1)检测值
208		479.3(M+1)检测值

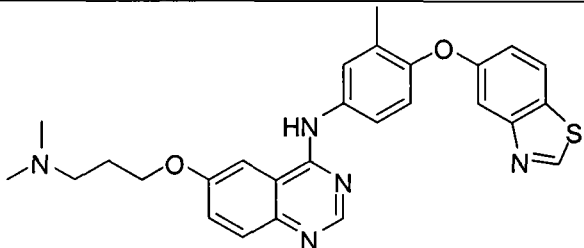
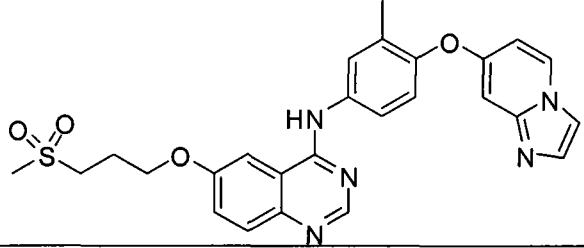
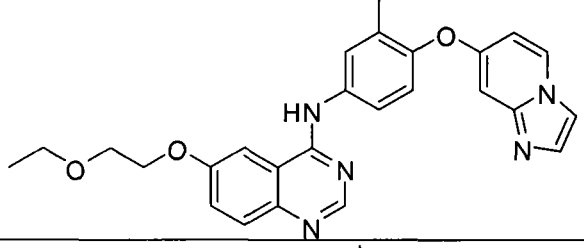
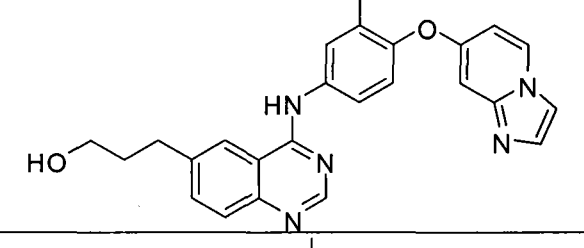
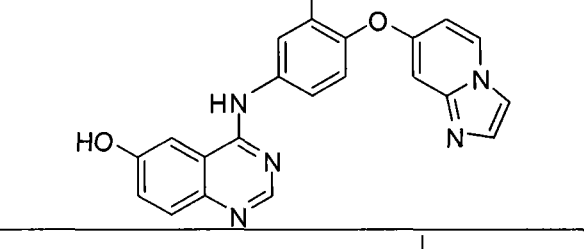
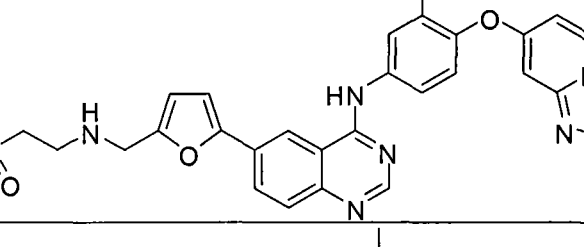
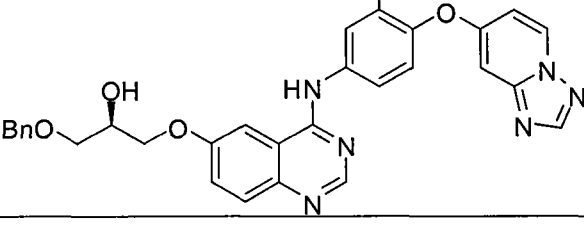
209		478.2(M+1)检测值
210		454.1(M+1)检测值
211		454.2(M+1)检测值
212		531.2(M+1)检测值
213		467.3(M+1)检测值
214		495.2(M+1)检测值
215		509.3(M+1)检测值

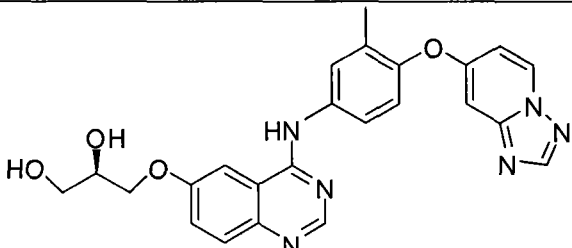
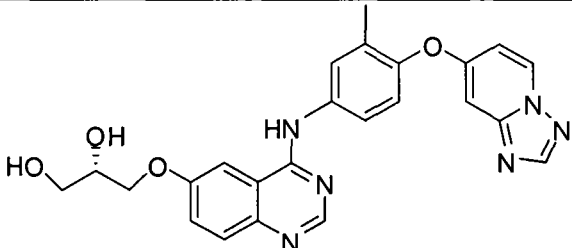
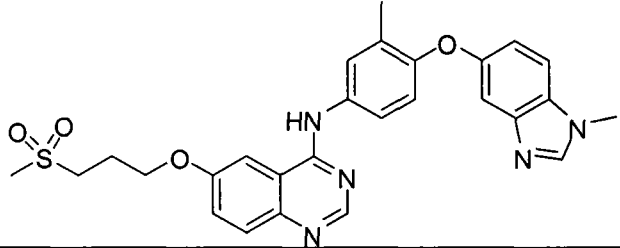
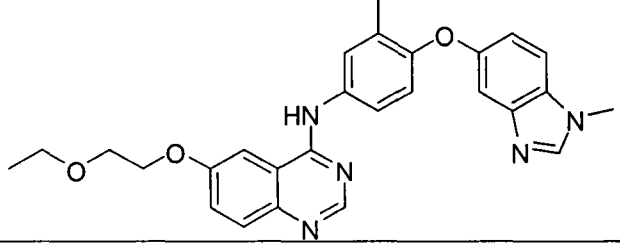
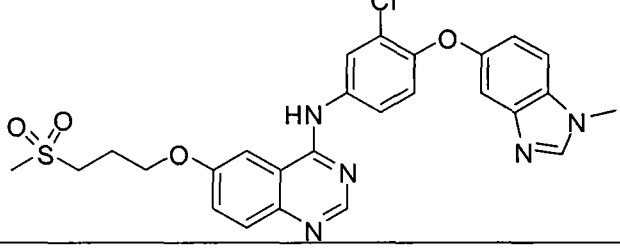
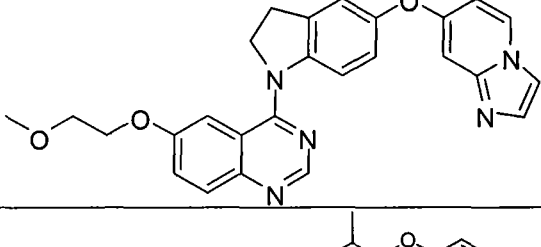
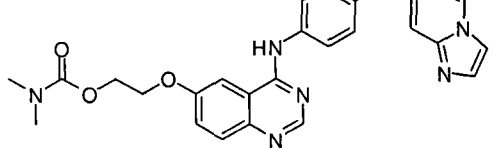
216		510.1(M+1)检测值
217		524.2(M+1)检测值
218		479.2(M+1)检测值
219		455.2(M+1)检测值
220		455.2(M+1)检测值
221		525.2(M+1)检测值
222		532.2(M+1)检测值

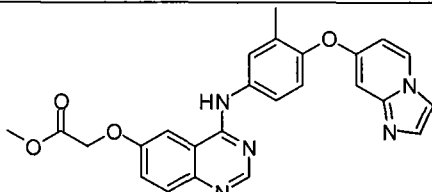
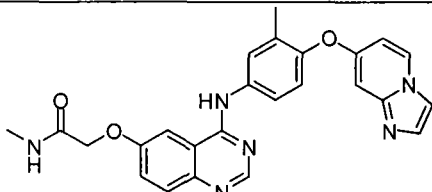
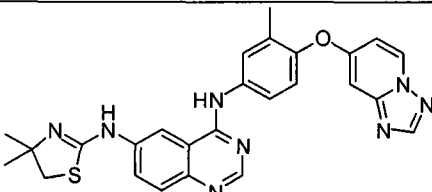
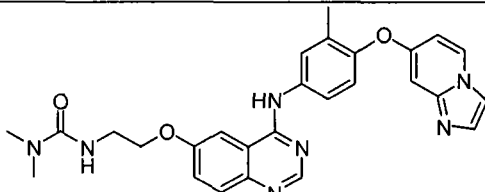
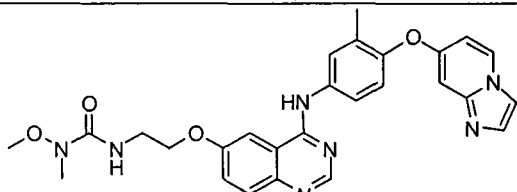
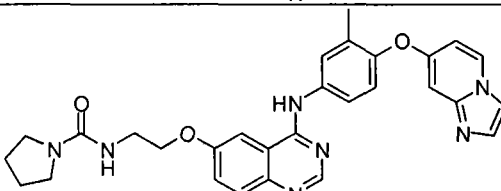
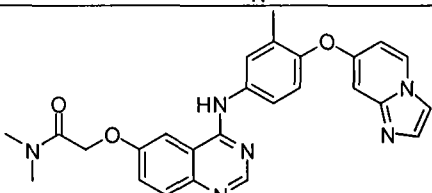
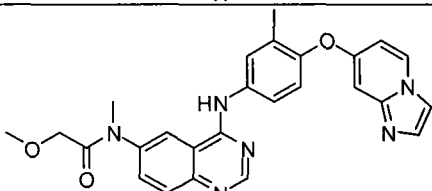
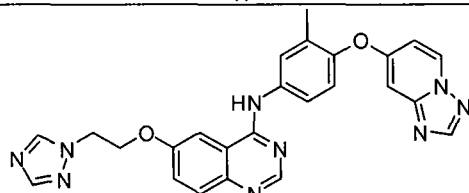
223		496.3(M+1)检测值
224		510.1(M+1)检测值
225		511.2(M+1)检测值
226		525.3(M+1)检测值
227		492.2(M+1)检测值
228		412.2(M+1)检测值
229		480.2(M+1)检测值

230		482.2(M+1)检测值
231		496.3(M+1)检测值
232		482.3(M+1)检测值
233		468.2(M+1)检测值
234		468.2(M+1)检测值
235		481.1(M+1)检测值
236		545.1(M+1)检测值

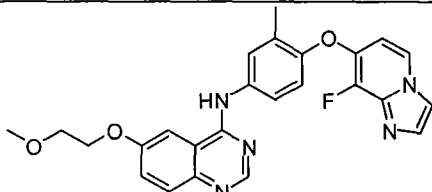
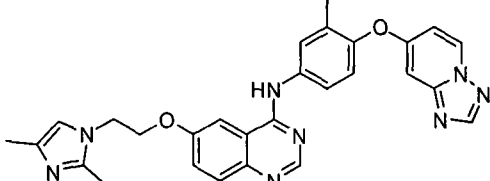
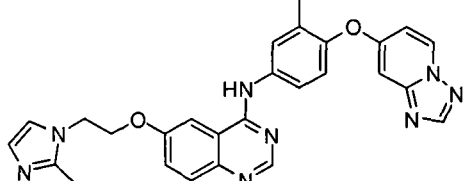
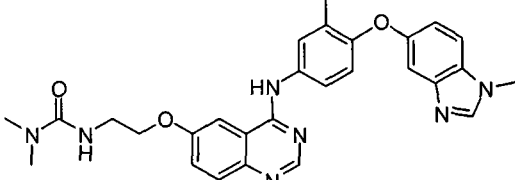
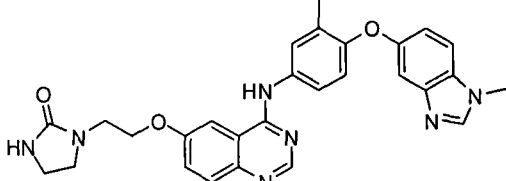
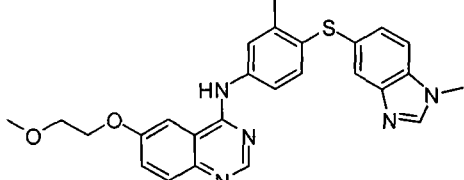
237		538.2(M+1)检测值
238		469.2(M+1)检测值
239		483.2(M+1)检测值
240		511.1(M+1)检测值
241		523.2(M+1)检测值
242		524.1(M+1)检测值
243		538.2(M+1)检测值

244		486.1(M+1)检测值
245		504.3(M+1)检测值
246		456.4(M+1)检测值
247		426.4(M+1)检测值
248		384.4(M+1)检测值
249		570.0(M+1)检测值
250		549.2(M+1)检测值

251		459.4(M+1)检测值
252		459.4(M+1)检测值
253		518.3(M+1)检测值
254		470.3(M+1)检测值
255		538.3, 540.2(M+, Cl pattern)检测值
256		454.3(M+1)检测值
257		499.2(M+1)检测值

258		456.3(M+1)检测值
259		455.2(M+1)检测值
260		497.3(M+1)检测值
261		498.1(M+1)检测值
262		514.1(M+1)检测值
263		524.0(M+1)检测值
264		469.2(M+1)检测值
265		469.2(M+1)检测值
266		480.2(M+1)检测值

267		499.1(M+1)检测值
268		470.2(M+1)检测值
269		453.3(M+1)检测值
270		441.2(M+1)检测值
271		462.2, 464.2(M+, Cl pattern)检测值
272		446.2(M+1)检测值
273		476.2, 478.1(M+, Cl pattern)检测值
274		456.3(M+1)检测值
275		522.1, 520.2(M+, Br pattern)检测值

276		460.4(M+1)检测值
277		507.3(M+1)检测值
278		493.3(M+1)检测值
279		512.1(M+1)检测值
280		510.1(M+1)检测值
281		472.2(M+1)检测值

因此，前述的说明被认为对本发明的原则只是说明性的。此外，因为许多修饰和改变对于本领域技术人员来说是显而易见的，不期望将本发明限制于上述所示的具体结构和方法。因此，所有适合的修饰和等价物都被认为是在权利要求所定义的本发明的范围内。

在用于本说明书和随后的权利要求中时，单词“包括”、“包含”意在说明所述特征、整数、组分、或步骤的存在，但是它们不排除一种或多种其它特征、整数、组分、或步骤或其组的存在或加入。